

**VERGLEICHENDE HAEMODYNAMISCHE IN VITRO -
UND IN VIVO - UNTERSUCHUNGEN ZWEIER XENOGENER
BIOPROTHESEN FÜR DEN HERZKLAPPENERSATZ**

JOSEF BAUER

1988

Disbui. München



Verfälschende
in vivo
den

Aus der Herzchirurgischen Klinik der Universität
München

Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. W. Klinger

**Vergleichende haemodynamische in vitro- und
in vivo- Untersuchungen zweier xenogener Bioprothesen
für den Herzklappenersatz.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität zu München

Vorgelegt von
Josef Bauer
Hauzenberg

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

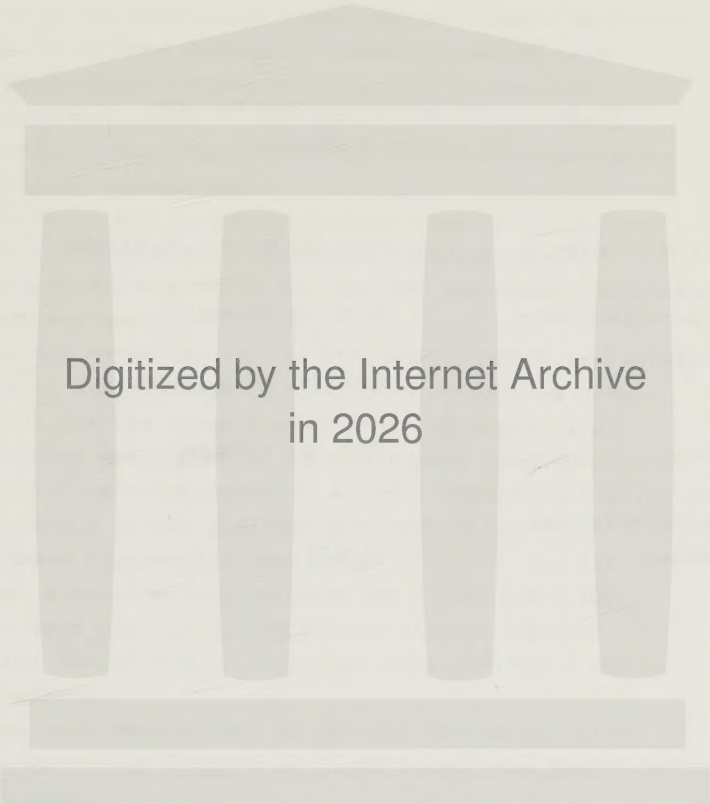
Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Klinkner

Mitberichterstatter: PD Dr. Ch. Weinhold

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung: 31.3.88



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546219_0026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Kliner

Mitberichterstatter: PD Dr. Ch. Weinhold

Prof. Dr. Dr. C. Hammer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung: 31.3.88

Zusammenfassung

Im Bestreben, um die Optimierung eines biologischen Herzklappenersatzes untersuchten wir Känguruhaortenklappen im Vergleich zu herkömmlichen, kommerziell erhältlichen Schweinebioprothesen. Bei Studien an einem Pulsduplikator wiesen die getesteten Känguruhbioprothesen im Mittel um 17% größere Klappenöffnungsflächen auf, als Schweinebioprothesen mit gleichem Durchmesser. Die transvalvulären Druckgradienten lagen dabei deutlich unter den Werten der porcinen Bioprothesen gleichen Durchmessers.

Besonders bei kleinen Klappendurchmessern konnten für die Känguruhaortenklappen deutlich bessere haemodynamische Werte als bei den Schweinebioprothesen gemessen werden.

Bei der nachfolgenden in vivo Untersuchung implantierten wir 13 Bioprothesen- 7 Känguruhbioprothesen (KBP) und 6 porcine Bioprothesen (PBP) in jugendliche deutsche Merinoschafe. Vergleichende haemodynamische Kontrolluntersuchungen 2, 6 und 9 Monate postoperativ zeigten 2 Monate postoperativ eine signifikant größere Klappenöffnungsfläche (EÖF) bei den KBP. Nach 6 Monaten konnten noch für 4 von 7 KBP EÖF von mehr als $2,5 \text{ cm}^2$ berechnet werden, während keine PBP zu diesem Zeitpunkt eine EÖF von 2 cm^2 erreichte.

Nach neun Monaten war es bereits bei nahezu allen implantierten Klappen zu einem deutlichen Funktionsverlust gekommen.

Die Untersuchungen zeigten, daß die KBP gute haemodynamische Eigenschaften besitzt und somit eine Alternative zu herkömmlichen Bioprothesen darstellen kann.

Inhaltsverzeichnis

1. **Geschichte der Herzklappenchirurgie**
2. **Heutiger Stand bei künstlichem Herzklappen-
 ersatz**
 - 2.1. Mechanische Prothesen
 - 2.1.1. Kugel Klappen
 - 2.1.2. Scheiben Klappen
 - 2.1.3. Scheiben Kipp Ventile
 - 2.1.4. Flügeltür Klappen
 - 2.2. Biologische Klappen
 - 2.2.1. Homografts
 - 2.2.2. Porcine Aortenklappen
 - 2.2.3. Herzklappen aus bovinem Perikard
3. **Känguruhaortenklappen als Bioprothesen**
 - 3.1. Erste Untersuchungen an Känguruhherzen
4. **In vitro Untersuchungen**
 - 4.1. Pulsduplikator Material und Methode
 - 4.2. Ergebnisse Pulsduplikator
5. **In vivo Versuche**
 - 5.1. Versuchstiere
 - 5.2. Herzklappenimplantate
 - 5.3. Operation
 - 5.4. OP Ergebnisse
 - 5.5. Postoperative Kontrolluntersuchung
 - 5.5.1. Methode
 - 5.5.2. Gorlin Formel
 - 5.5.3. Ergebnisse in vivo Versuche

6. Diskussion

6.1. Einführung

6.2. Makroskopische Untersuchungen

6.3. Herstellung von Bioprothesen

6.4. In vitro Versuche

6.5. In vivo Versuche

6.5.1. Auswahl der Versuchstiere

6.5.2. Operation

6.5.2. Postoperative Kontrolluntersuchungen

7. Literatur

1. Geschichte der Herzklappenchirurgie

Versuche, kranken Menschen, die an Herzklappenfehlern leiden, durch die Implantation eines künstlichen Ventils zu helfen, sind erst aus der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts bekannt. Zuvor erweiterte man verengte Herzklappen lediglich digital oder mit einem Dilatator, um so eine Funktionsverbesserung zu erreichen (128,39). Alle diese Eingriffe wurden am schlagenden Herzen durchgeführt, die veränderten Klappenareale konnten dabei nicht eingesehen werden. Zudem fehlten alle Voraussetzungen der modernen Medizin, die künstlichen Beatmung, Antibiotika oder Bluttransfusionen, so daß die Letalität bei diesen Operationen unannehmbar hoch war.

Erst nach 1948 wurde die digitale, transatriale Sprengung von Bailey (4) und Harken (69) verbessert und galt jahrelang als Standardmethode bei der Behandlung einer Mitralstenose. Letztlich führten aber korrektive Eingriffe bei schwer destruierten oder verkalkten Klappen zu schlechten Früh und Langzeitergebnissen. Die Therapie der Wahl konnte nur der Ersatz durch ein künstliches Ventil sein. 1952 beschritt Hufnagel (77) als erster diesen Weg. Er implantierte eine nach dem Ball Käfig-Prinzip hergestellte Klappe, die in ein Plexiglasgehäuse gefaßt war, in die Aorta descendens. Die Patienten entwickelten jedoch pektanginöse Beschwerden, da der Perfusionsdruck der Koronarien in der Diastole nicht ausreichte.

Man erkannte daraus, daß die Implantation einer künstlichen Aortenklappe in subcoronarer Position durchgeführt werden mußte.

Als erster löste 1959 Harken (70) dieses Problem mit einer von ihm konstruierten Kugelklappe. Den größten Verdienst bei der Entwicklung der Kugelklappen erwarben sich jedoch Starr und Edwards (132,133), die bereits seit 1954 an einem



solchen Ventil experimentierten und es 1960 zum ersten Mal in Mitralposition implantierten. Kugelklappenventile werden seitdem in modifizierter Form bis heute verwendet (107).

In den 60 er Jahren folgte dann die Entwicklung von verschiedenartigsten künstlichen Herzklappen mit dem Ziel, Haemodynamik, Thrombose bzw. Haemolyse-rate zu verbessern. Es wurden Scheibenklippventile (Wada, 1965; Björk, 1969) Deckelklappen (Kay-Shiley) sowie Flügeltürklappen (Gott, 1964, St. Jude Medical Klappe) auf den Markt gebracht. Obgleich mit der Weiterentwicklung der mechanischen Klappenprothesen bessere Früh- und Langzeitergebnisse erzielt werden konnten, begann parallel dazu die Erprobung von Herzklappen aus biologischem Material. Man erwartete sich davon haemodynamisch günstigere Strömungsverhältnisse, sowie eine weitere Abnahme von Haemolyseraten, der Turbulenzen und Thrombenbildungen. Zudem kann bei biologischen Prothesen auf eine Antikoagulation der Patienten verzichtet werden, was zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität führt.

Bereits 1956 implantierte Murray (108) eine frisch entnommene, menschliche Aortenklappe in die Aorta descendens, die nach 5 Jahren noch einwandfrei funktionierte.

Nach experimenteller Vorarbeit durch Duran und Gunning, gelangen 1962 Ross (117,118) und 1964 Barratt- Boyes (9) erstmals eine erfolgreiche orthotope Implantation einer frisch entnommenen, menschlichen Aortenklappe.

Neben den homologen Klappensubstituten wurden in immer größerem Umfang auch tierische Materialien für den Herzklappenersatz getestet. (46)

Binet implantierte 1965 das erste "Xenograft" einer 47 jährigen Patientin (11). Er verwendete eine

,bovine Aortenklappe, die in einer Quecksilberlösung vorbehandelt worden war und nähte diese ohne einen Unterstützungsring in die Aortenposition ein. Bei weiteren Implantationen wurden hauptsächlich Aortenklappen von Schweinen verwendet. Bis 1966 wurden durch Binet 12 Xenografts implantiert. Nach einem Jahr waren jedoch bereits 50% der Klappen funktionsunfähig und nach 4 Jahren lediglich 16% der Implantate intakt (12). In der Folge wurden dann 11 Xenografts implantiert, die auf ein unterstützendes Gerüst aufgenäht waren. Zwei dieser Klappen wurden nach einer von OBrian (109) 1966 beschriebenen Konservierungsmethode mit Formaldehyd behandelt. Formaldehyd gegerbte Klappen zeigten jedoch zu 73% innerhalb der ersten 2 Jahre leichte bis schwere Funktionsstörungen. Nachuntersuchungen durch OBrian erbrachten, daß nahezu 40% der Patienten nach 2 Jahren wegen schwerer Insuffizienzen nachoperiert werden mußten (110). 1968 implantierte Carpentier erstmals 9 porcine Bioprothesen, die zuvor mit einer Glutaraldehydlösung gegerbt wurden (32). Die ersten Resultate waren sehr ermutigend, das Glutaraldehyd verdrängte von nun an andere Konservierungsmittel. Zunächst wurden die Transplantate in der Klinik präpariert und auf einen Unterstützungsring montiert. Anfang der 70 er Jahre wurden die Implantate durch die Fa. Edwards kommerziell hergestellt,

2. Heutiger Stand bei künstlichem Klappenersatz

Zum heutigen Zeitpunkt kann man 2 große Gruppen von künstlichen Herzklappen unterscheiden:

2.1. Mechanische Prothesen

2.2. Bioprothesen

2.1. Mechanische Prothesen

Mechanischen Prothesen besitzen eine lange Haltbarkeit (73,131,21,138,134). Die mitten im Blutstrom liegenden Klappenkörper stellen jedoch immer ein mehr oder weniger großes Strömungshindernis mit Turbulenzen dar. Haemodynamisch ungünstige diastolische bzw. systolische Druckgradienten werden festgestellt (31,133,79,126,129). Turbulente Strömungen fördern die Bildung von Thromben, die einerseits zur Prothesenobstruktion, andererseits zu Thromboembolien führen können. Bei allen mechanischen Klappensubstituten muß daher eine lebenslange genau eingestellte Antikoagulantientherapie betrieben werden (38,74).

2.1.1. Kugel - Klappen

Das älteste und am häufigsten implantierte Klappenmodell ist das Starr-Edwards-Kugelventil (130), das 1960 erstmals eingesetzt und bis heute mehrfach modifiziert wurde (Abb. 1).

Das ursprüngliche Modell bestand aus einem Metallgerüst und einem Siliconball.

Auf einem mit Textil überzogenen Ring, der in das Klappenostium eingenäht wird, befindet sich ein Ball, der in einem Käfig gehalten wird. In der Systole wird dieser Ball durch Blutfluß gegen den

Käfig gedrückt, wodurch der Fluß um den Ball herum freigegeben wird. In der Diastole wird durch den Blutrückfluß der Ball gegen den Ring gedrückt und der Ventilmechanismus dadurch geschlossen.

Die Probleme in den ersten Jahren waren hohe Thromboseraten und Balldeformierungen. Folglich wurde der Siliconball zunächst durch einen Metallball und später (1965) durch einen Silicon- Gummi- Ball ersetzt.

Experimentelle und klinische Studien durch Braunwald und Bonchek (29) ergaben, daß die Thrombenbildung bei prothetischen Herzklappen an den Übergangsstellen von Textilüberzug zu Metall ihren Ursprung haben.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen fertigte man eine Klappe, bei der das Metallgerüst zuerst mit Dacron, später mit Teflon überzogen war. Über dem Textil sollte sich so eine Neo- Intima ausbilden. Die Thromboserate sollte durch diese Modifikation gesenkt werden. In praxi ergaben sich jedoch weitere Probleme: Durch die mechanische Irritation des Balles wurde das Textilgewebe beschädigt, in der Folge traten obstruktive Gewebswucherungen und intravasale Haemolysen auf. Die Klappenöffnungsfläche verkleinerte sich dadurch, die transvalvulären Druckgradienten stiegen an (115,90). 1965 wurde der Klappenring deshalb so modifiziert, daß am Einflußring und an den Streben Metallaufliegeflächen für den Ventilkörper bestanden; später wurde wieder das ursprüngliche Modell mit einem gehärteten Silikonkautschukball produziert. Besonders bei kleinen Klappendurchmessern und bei Belastung werden aber transvalvuläre Druckgradienten bis zu 50 mmHg gemessen (31,133).

Der Vorteil dieser Klappen besteht in ihrer hohen mechanischen Belastbarkeit; allerdings liegt die Thromboembolierate trotz aller Veränderungen noch immer bei 3 - 10% pro Jahr(8,42). Die Starr- Edwards- Kugelklappe wird heute nur noch selten implantiert (107).

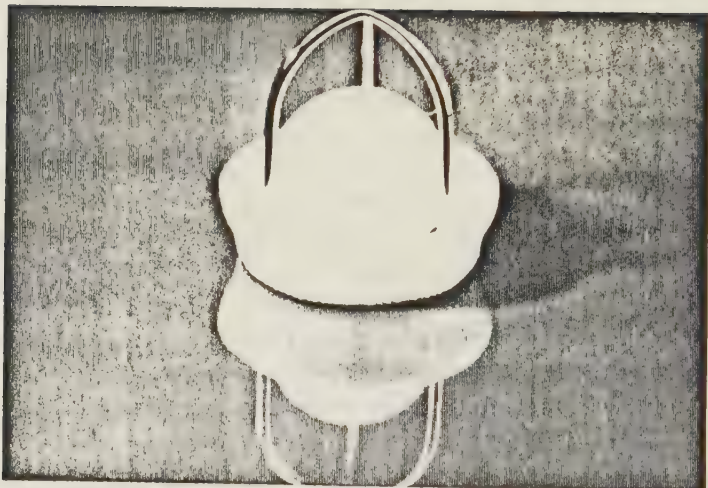


Abb.1:

Starr Edwards Kugelventil-Klappe

2.1.2. Scheiben-Klappen

Anstelle eines Balls werden bei diesen Klappentypen Scheiben aus Silicon, Delrin oder aus einer Polycarbon-Silicon-Legierung als Ventilmechanismus verwendet, wodurch ein niedrigeres Klappenprofil erreicht werden kann (Abb. 2). Besonders beim Mitralklappenersatz bringt diese Bauweise Vorteile:

Stellt doch hier eine Kugelklappenprothese mit ihrem hohen, weit in den linken Ventrikel hineinragenden Gerüst ein enormes mechanisches Hindernis während der Kontraktionsphase dar, wodurch es häufig zu Rhythmusstörungen kommt.

Im wesentlichen wurden Cross-Jones, Kay-Shiley, Starr-Edwards oder die Cooley-Cutter-Prothese implantiert. Bei all diesen Klappen wurden jedoch hohe tranvalvuläre Druckgradienten gemessen (79,116). Die angegebenen Thromboembolieraten betragen bis zu 28% pro Jahr (35,78,113).



Abb. 2:
Starr Edwards Scheiben - Klappe.

2.1.3. Scheiben- Kipp- Ventile

Im Bestreben, eine Klappenprothese zu konstruieren, die einen möglichst physiologischen, zentralen Blutfluß mit geringen transvalvulären Druckgradienten freigibt, entstanden sog. Kippdeckelkonstruktionen. 1969 wurde erstmals eine Björk- Shiley Kippdeckelklappe implantiert (13). Die erste Generation dieser Klappe bestand damals aus einem Stellite-Metallgehäuse, umgeben von Teflongewebe. Eine Ventilscheibe aus Delrin öffnete bis 60° beim Aorten- und 50° beim Mitralklappenmodell; sie war zudem in zwei verschiedenen Bügeln so eingehängt, daß neben der Kippbewegung auch eine Rotation in der Ventilebene möglich war (Abb. 3). Der Discus aus Delrin wurde 1971 gegen das widerstandsfähigere Pyrolit ersetzt. In vitro Tests in einem Pulsduplikator zeigten, daß bei diesem Pyrolit nach einer Belastungsphase, die etwa einem Zeitraum von 30 Jahren im Menschen entspricht, der Materialverlust lediglich 0,1 mm beträgt (14,15). 1978 erfolgte eine erneute Modifikation: Die Pyrolit- Carbon Scheibe war konvex- konkav geformt, wobei die konkave Seite in der Einstrombahn lag. Zusätzlich versetzte man die Kipp-Achse um 2,5 mm in Richtung der Ausflußbahn und vergrößerte den Öffnungswinkel auf 70°, wodurch eine größere Öffnungsbewegung erreicht werden konnte. Durch diese Änderung erzielte man besonders bei kleinen Klappendurchmessern eine um 5,6% größere Klappenöffnungsfläche im Pulsduplikator, der Fluß erhöhte sich um 40% (17,141). Inzwischen wurden mehr als 300 000 Björk Shiley Scheibenprothesen mit guten Kurz- und Langzeitergebnissen eingesetzt (107).

Beim Aortenklappenersatz werden Thromboembolieraten von 0,7 - 4,4%, beim Mitralklappenersatz von 0,1 - 9,0% angegeben (17,36,101). Die transvalvulären Druckgradienten betragen in Mitralposition etwa 5 mmHg und können auf 12 mmHg bei Belastung ansteigen. Für den Aortenklappenersatz wird von Björk ein mittlerer Druckgradient von 14 mmHg mit einer Streuung von 9 - 22 mmHg unter Ruhebedingungen angegeben (16).

Bei kleinen Klappendurchmessern werden unter Belastung jedoch auch Druckgradienten zwischen 30 und 40 mmHg gemessen (76).

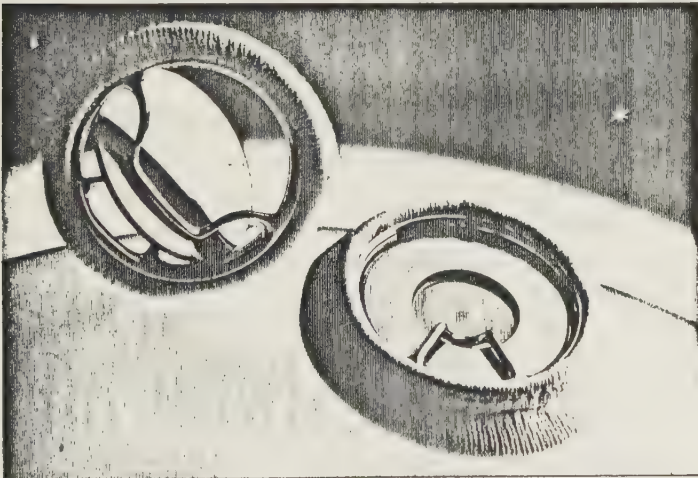


Abb. 3:

Björk-Shiley Kippdeckelklappe

2.1.4. Flügeltür-Klappen

Eine Weiterentwicklung stellt die Konstruktion einer Doppel-flügeltür Klappen dar, die seit 1977 als St.-Jude-Medical- Klappe klinisch angewendet wird (Abb. 4). Alle Klappenteile bestehen aus Pyrolit-Carbon Verbindungen, der Klappenring ist mit Dacron überzogen.

Der Ventilmechanismus besteht aus zwei Flügeln, die jeweils am Klappenring medial aufgehängt sind. In geschlossenem Zustand beschreiben die Flügel einen Winkel von $30 - 35^\circ$ zur Ventilebene und öffnen zum Klappenrand hin bis zu einem Winkel von 85° . Es entstehen dadurch zwei laterale und eine mediale Ausflußbahn, wobei ein zentraler, laminarer Fluß freigegeben wird.

In vitro Versuche zeigten niedrige transvalvuläre Druckgradienten besonders auch bei kleinen Klappendurchmessern. In Mitralposition wurden $0 - 3\text{mmHg}$, in Aortenposition $2 - 14\text{mmHg}$ gemessen (48,56,95). Die Klappenöffnungsflächen liegen ebenfalls über denen anderer mechanischer Klappen. Die Thromboembolierate wird in Aortenposition mit durchschnittlich 1,6%, in Mitralposition mit 3,1% unter Antikoagulantien-Therapie angegeben (95). Wegen der ausgezeichneten Ergebnisse wird dieses Klappenmodell momentan weltweit in vielen Zentren mit Erfolg eingesetzt.

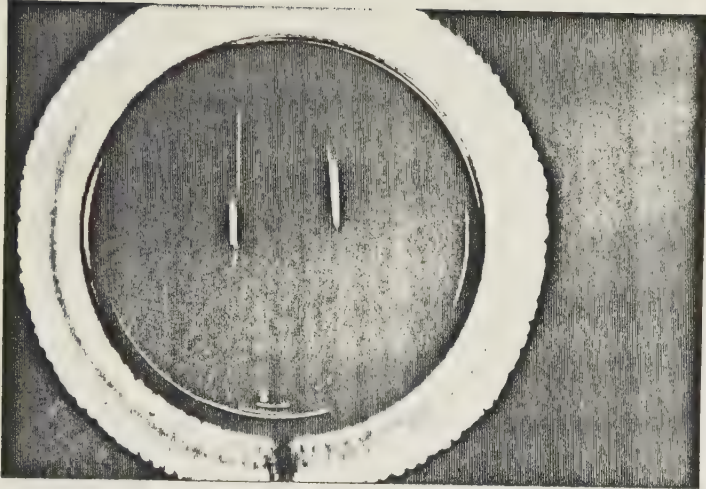


Abb. 4:
St.- Jude- Medical- Klappe.

2.2. Biologische Klappen

2.2.1. Homografts

Der Herzklappenersatz mit frischen, vitalen Transplantaten hat den grundsätzlichen Vorteil, daß durch die natürliche Architektur der Implantate ein physiologisches Strömungsverhalten erreicht werden kann. Eine ausgezeichnete Haemodynamik mit einem zentralen Durchfluß ohne nennenswerte Stenose und Haemolyse können so erzielt werden. Thromboembolien sind absolut selten, so daß nur in den ersten postoperativen Wochen eine Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden muß.

Bei dieser Methode werden hauptsächlich frisch entnommene, Aorten bzw. Pulmonalklappen verwendet, die kurzzeitig in Antibiotikallösungen preserviert werden. Die größte Erfahrung hat dabei die Gruppe um D. Ross. Er implantiert die Homografts, ohne sie vorher auf einen vorgefertigten Ring zu befestigen. Eingesetzt werden die Transplantate beim Aortenklappenersatz, wo über gute haemodynamische Ergebnisse berichtet wird (1,120).

Für diese Art des Klappenersatzes ist jedoch ein nicht unerheblicher organisatorischer Aufwand erforderlich, so daß er nur in einigen wenigen Zentren praktiziert werden kann.

2.2.2. Porcine Aortenklappen

Von allen Bioprothesen werden diese Klappen am häufigsten und längsten implantiert. Das Gewebe wird dabei zur Preservierung mit Glutaraldehyd gegerbt. Das Xenograft wird auf ein flexibles Polypropylen- Gerüst genäht, der Klappenring mit Dacron überzogen. Dadurch wird einerseits dem Chirurgen die Einnahmt erleichtert und andererseits das Klappengewebe vor zu großer mechanischer Belastung während der Herzaktion geschützt.

Der Vorteil dieser Prothese liegt darin, daß durch die natürliche Klappenarchitektur wie bei den Homografts ein zentraler Blutfluß mit geringer Stenoserate freigegeben wird. Es kommt zu keiner klinisch relevanten Haemolyse.

Die Thromboembolierate beträgt auch ohne Antikoagulantientherapie lediglich 0- 3% pro Jahr (34,44,61,112).

Ein weiterer Vorteil ist, daß Spendertiere in genügender Anzahl zur Verfügung stehen. Diese Bioprothese haben im Vergleich zu den mechanischen Prothesen jedoch eine kürzere Haltbarkeit. Es können dabei die gleichen destruierenden Veränderungen im Sinne von Verkalkungen und Gewebsschrumpfungen wie bei einer erkrankten menschlichen Herzklappe auftreten. Für erwachsene Patienten ist bei porcinen Prothesen mit einer ausreichend guten Funktionsdauer von 8 - 10 Jahren zu rechnen (63,96). Diese Veränderungen werden bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen oft schon nach 2 - 3 Jahren beobachtet. Man ist deshalb mehr und mehr davon abgekommen Patienten vor dem 35. Lebensjahr eine Bioprothese zu implantieren, wenngleich gerade bei Kindern eine besonders große Verletzungsgefahr mit Blutungsrisiken vorliegt und deshalb ein Verzicht auf Antikoagulantien wünschenswert wäre (50,71,97). Ein weiterer Nachteil sind hohe transvalvuläre Druckgradienten bei kleinen Klappendurchmessern. (55) Dies ist auf den septalen Ansatz des rechten Aortentaschensegels zurückzuführen; die nicht vollständig vom Herzmuskel befreiten Taschenanteile versteifen bei der Preservierung mit Glutaraldehyd, so daß sich die Tasche nicht vollständig öffnet und es somit zur Stenose kommt. (124) Die gebräuchlichsten porcinen Bioprothesen sind derzeit die Hancock- und die Carpentier-Edwards- Bioprothesen (Abb.5)

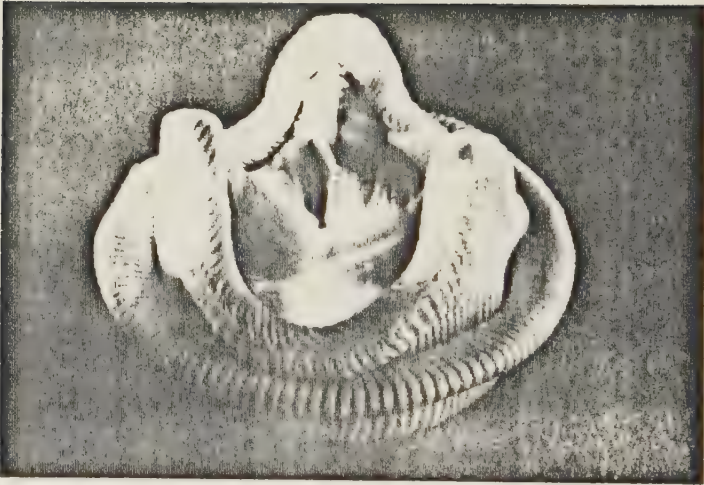


Abb.5:

Biopothese aus porciner Aortenklappe der Fa. Hancock

2.2.3. Herzklappen aus bovinem Perikard

Diese biologischen Klappenprothese wurde erstmals von Ionescu 1971 klinisch angewendet. (80)
Es wird dabei aus dem Pericard eines 6 - 18 Monate alten Kalbes eine Prothese gefertigt, die der menschlichen Aortenklappe nachempfunden ist. Das Gewebe wird in Glutaraldehydlösung fixiert, wodurch es gefestigt und sterilisiert wird. Danach wird es wie die porcinen Bioprothesen auf ein flexibles Polypropyhlengerüst aufgenäht. Der Vorteil dieser Prothesen besteht in niedrigen transvalvulären Druckgradienten. Besonders bei den kleinen Klappen-

Durchmessern liegen diese deutlich unter denen der porcinen Aortenklappenbioprothesen (140,142). Gleichzeitig ist diese Klappe durch eine sehr niedrige Embolie- und Haemolyserate auch ohne Antikoagulation gekennzeichnet. Probleme bereitet jedoch das Klappengewebe selbst. In vitro Untersuchungen lassen auf eine wesentlich kürzere Haltbarkeit schließen als dies bei anderen Bioprothesen der Fall ist (60). Jedoch sind auch schon beim Menschen akute Klappeninsuffizienzen mit Todesfällen beschrieben worden (4,53,58,60).

Die am häufigste verwendeten Pericardklappe ist die Ionescu-Shiley-Perikard Klappe (107).

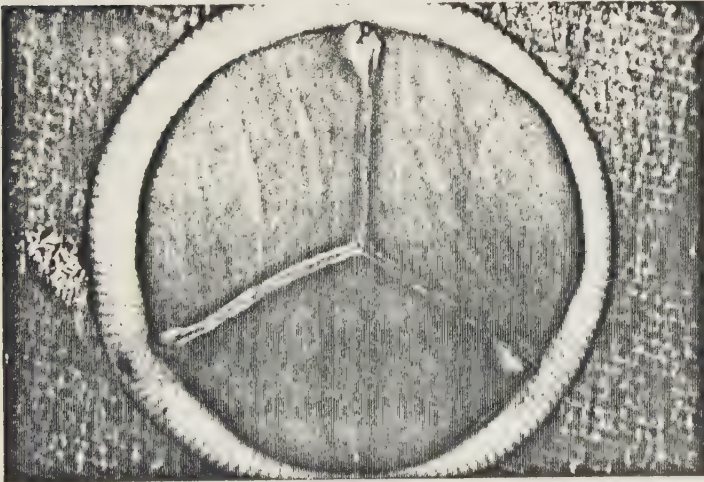


Abb. 6:

Ionescu-Shiley Pericard Klappe.

3. Känguruhaortenklappen als Bioprothesen

Im Bestreben einer Optimierung eines Xenotransplantates setzten Weinhold et al. die Suche nach einem geeignetem Spendertier fort (143). Die Grundidee war dabei nach einem aufrechtgehenden Tier Ausschau zu halten; dieses mußte einerseits ein so großes Herz besitzen, daß davon ausreichend große Klappengrößen hergestellt werden konnten. In allererster Linie aber mußte dieses Tier in so großer Anzahl zur Verfügung stehen, daß es kommerziell für den Herzklappenersatz herangezogen werden konnte. Neben verschiedenen Primaten, die nicht in genügend großer Anzahl zur Verfügung stehen erfüllten lediglich Känguruhs diese Voraussetzungen als Spendertiere.

Gegenwärtig werden etwa 500 000 bis 2 800 000 Känguruhs jährlich in Australien geschossen. Die Jäger sind ausschließlich an dem Fell und am Fleisch interessiert und überlassen die Innereien den wildlebenden Tieren.

Die männlichen roten und grauen Känguruhs (*Macropus rufus* und *Macropus giganteus*) erreichen etwa eine Größe von 160 bis 190 cm und können bis zu 80 kg schwer werden. Die beschriebene Lebenserwartung beträgt bis zu 20 Jahre, die Tiere führen eine sportliche Lebensweise (30,51,91).

3.1. Erste Untersuchungen an Känguruhherzen

Zunächst wurden die Herzen von 24 Känguruhs der Gattung *Macropus giganteus* und *Macropus rufus*, sowie 10 Schweineherzen der Gattung *Sus scrofa domestica* untersucht.

Zum Vergleich wurden die Aortenklappen von 2 Menschen (17 J. w., 65 J. m.) untersucht, die auf dem Sektionstisch entnommen worden waren.

Die Ergebnisse, die bei diesen ersten Untersuchungen gewonnen werden konnten, waren so ermutigend, daß eine eingehende in vitro- und in vivo- Untersuchung gerechtfertigt erschien (143).

4. In vitro Versuche

4.1. Pulsduplikator Material und Methode

Bei dem Pulsduplikator handelt es sich um das Modell eines linken Ventrikels, mit einem Vorhof und einer Ausflußbahn (Aorta), das nach dem Vorbild eines menschlichen Herzens gestaltet wurde Abb. 7 (144,146).

Der linke Ventrikel besteht aus einem Zylinder mit einem Durchmesser von 52,5 mm. In diesem befindet sich ein Kolben, der die Form einer Herzspitze hat.

Angetrieben wird dieser Kolben mit einem Elektromotor, der mit verschiedenen Geschwindigkeiten betrieben werden kann. Der Kolben verkleinert vom Apex her das Ventrikelcavum in Richtung auf die Aorten- und Mitralklappe. Die Übersetzung über einen Keilriemen, versetzt den Kolben in ein sinusförmiges Bewegungsmuster. Das Hubvolumen beträgt 60,7 ml, bei einem Hub von 28mm. Im Ventrikel herrscht dabei ein Druck von ca. 120 mmHg. Die Pulsfrequenz kann zwischen 60 und 200 Schläge pro Minute stufenlos variiert werden, was einem Schlagvolumen von 3,5 - 12,1 l pro Minute entspricht. Der Vorhof aus flexiblem Material ist kugelförmig gestaltet.

Die Ausflußbahn (Aorta) steht quer zum Ventrikel und ist aus einem gebogenen, flexiblen Schlauch, mit einem Durchmesser von 28 mm gefertigt.

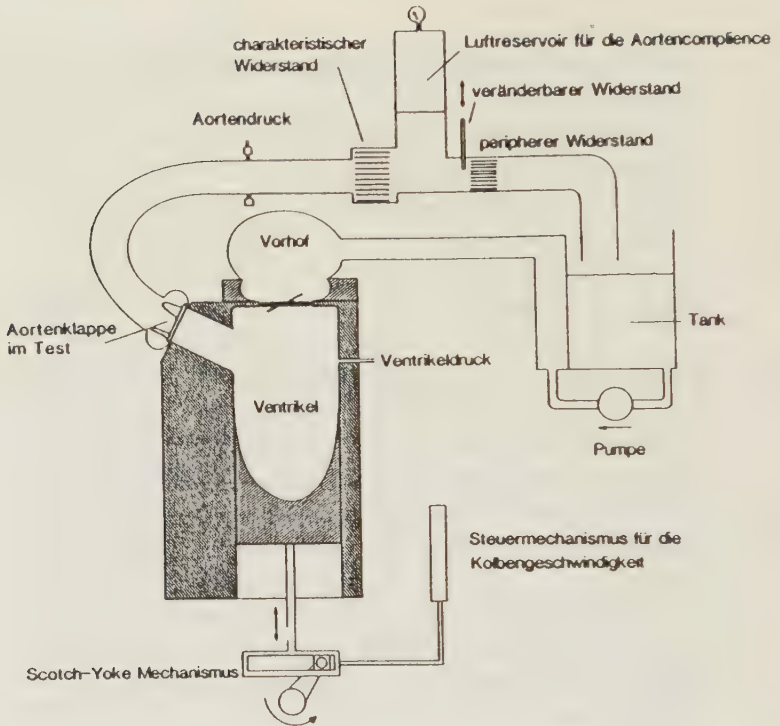


Abb. 7:

Schematische Darstellung des Pulsduplikators nach Wright, mit dem sämtliche in vitro- Versuche durchgeführt wurden.

Über einen Elektromotor wird ein Kolben angetrieben, der diesen in ein sinusförmiges Bewegungsmuster versetzt. Der transvalvuläre Druckgradient wird mit Hilfe von Druckabnehmern bestimmt, die sich im Ventrikel bzw. hinter dem Aortenbogen befinden.

Die Messpunkte, für die Mitralposition, die mit einem Druckwandler in Verbindung stehen, befinden sich jeweils 10 mm vor bzw. hinter der Klappe im Atrium bzw. Ventrikel. Bei der Aortenklappe werden die Drücke im Ventrikel, sowie nach dem "Aortenbogen" abgeleitet.

Der Druckgradient zwischen den Klappen während der "Flußphase" wird durch eine Methode bestimmt, die von Wright und Brown 1977 beschrieben wurde (144).

Bei der Prüfung biologischer Herzklappen wird physiologische Kochsalzlösung als Testlösung verwendet.

Alle Klappen werden bei einer Temperatur der Testlösung von 37° C getestet.

Zum Test werden die Klappen auf einem dünnen Metallring befestigt, der in Aortenposition in den Pulsduplikator eingesetzt werden kann. Danach wird die Fuge zwischen Klappenring und der Aufliegefläche des Pulsduplikators mit einem wasserfesten, selbstklebenden Silikonkleber abgedichtet, um einen paravalvulären Reflux während der Testphase auszuschließen.

Die Klappen wurden bei einem Fluß von 100, 150, 200, 250, 300 und 350 ml/s getestet.

Bestimmt wurde dabei der mittlere Druckgradient (Δp) während der Flußphase, also derjenigen Phase, in der die zu testende Herzklappe geöffnet war.

Es entstand so für jede Klappe ein Wert für den Druckgradienten bei dem jeweiligen Fluß. Zusätzlich ermittelte man die Öffnungsfläche der Klappenprothese nach der Gorlin Formel (66), mit einem empirischen Koeffizienten (C) von 0,85 bei einem Fluß von 300 ml/s, was einem HZV von 18 l/min entspricht. Im einzelnen wurden folgende Klappen dem Test unterzogen:

<u>Eine</u>	Klappe mit einem Durchmesser von	21mm
<u>Sechs</u>	Klappen mit einem Durchmesser von	23mm
<u>Sechs</u>	Klappen mit einem Durchmesser von	25mm
<u>Fünf</u>	Klappen mit einem Durchmesser von	27mm

Die Klappen waren jeweils auf einem Gerüst der Fa. Hancock montiert, das für den Mitralklappenersatz klinisch verwendet wird.

Aus den Testergebnissen der Känguruhklappen bestimmten wir den jeweiligen Mittelwert mit Standardabweichung ($SD^{\pm}$); die ermittelten Werte wurden mit denen von Schweineklappen der Fa. Hancock HK II 250) verglichen.

4.2. Ergebnisse Pulsduplikator

Durchmesser 21 mm

Es stand nur eine 21 iger Känguruh-Bioprothese zur Verfügung. (Tab. 1)

Bei einem Fluß von 100 ml/sec betrug der transvalvuläre Druckgradient 4,08 mmHg und stieg auf 33,11 mmHg bei zunehmenden Flußraten bis 350 ml/sec. an

Für die Hancock II-Bioprothesen mit gleichem Durchmesser ($n = 10$) werden mittlere Druckgradienten von $6,27^{\pm} 1,16$ mmHg mit einem Anstieg bis auf $53,3 \pm 8,92$ mmHg bei entsprechenden Flußraten angegeben.

Die effektive Klappenöffnungsfläche (EÖF) im Pulsduplikator beträgt für diese Känguruhklappe $1,59 \text{ cm}^2$.

Die mittlere EÖF für die porcinen Prothesen gleicher Größe liegt bei $1,26 \pm 0,11 \text{ cm}^2$.

PULSDUPLIKATORVERSUCHE

MITTLERER TRANSVALVULÄRER FLUß (ml/sec)

KÄNGURUH-BIOPROTHESEN Ø 21 mm (n = 7)	100	150	200	250	300	350	EFFEKTIVE KLAPPEN- ÖFFNUNGSFLÄCHE (EÖF) cm ²
1. ΔP mmHg	4,08	7,74	12,43	18,06	24,84	33,11	1,59
HANCOCK-SCHWEINEBIO- PROTHESEN (n = 10)	6,27 ± 1,16	12,02 ± 2,28	19,56 ± 3,47	28,72 ± 5,22	39,92 ± 6,87	53,3 ± 8,92	1,26 ± 0,11

Tab. 1

Mittlerer transvalvulärer Druckgradient bei 21 mm Klappendurchmesser und Flüssen von 100, 150, 200, 250, 300 und 350 ml/sec bei KBP und PBP. Daneben die EÖF für die KBP, sowie die gemittelten Werte für die PBP.

Durchmesser 23 mm

Für die Känguruh-Bioproteesen (n = 6) wurden folgende Werte ermittelt: (Tab. 2)

Der transvalvuläre Druckgradient lag zwischen 3,0 und 5,53 mmHg bei einem Fluß von 100 ml/sec und stieg auf Werte von 23,34 bis 35,06 mmHg bei einem Fluß von 350 ml/sec an.

In der Kontrollgruppe der porcinen-Bioproteesen (n = 15) stiegen die transvalvulären Druckgradienten von 5,02 ± 0,82 mmHg bei 100 ml/sec bis auf 35,33 ± 4,61 mmHg bei einem Fluß von 350 ml/sec.

Für die Klappenöffnungsflächen konnten bei den Känguruhbioproteesen (KBP) Werte zwischen 1,54 cm² und 1,89 cm² berechnet werden.

Die mittlere EÖF beträgt in der Gruppe der PBP 1,54 ± 0,09 cm²

PULSDUPLIKATORVERSUCHE

MITTLERER TRANSVALVULÄRER FLUSS (ml/sec)

KÄNGURUH BIOPROTHESEN Ø 23 mm (n = 6)	100	150	200	250	300	350	EFFEKTIVE KLAPPEN- ÖFFNUNGSFLÄCHE (EÖF) cm ²
1.	3,00	5,41	8,70	12,67	17,60	23,34	1,89
2.	4,52	7,44	11,66	12,66	21,72	29,24	1,66
3. ΔP	5,53	9,12	13,81	19,34	26,33	35,06	1,54
4. mmHg	3,99	7,07	10,51	15,24	20,87	27,20	1,73
5.	4,60	7,90	12,90	19,30	25,00	32,60	1,58
6.	4,24	7,09	11,03	15,71	21,67	28,09	1,70
HANCOCK SCHWEINE-BIO- PROTHESEN (n = 15)	5,02 ± 0,82	8,58 ± 1,20	13,59 ± 1,78	19,61 ± 2,58	26,67 ± 3,17	35,33 ± 4,61	1,54 ± 0,096

Tab. 2:

Mittlerer transvalvulärer Druckgradient bei 23 mm Klappendurchmesser und Flüssen von 100, 150, 200, 250, 300 und 350 ml/sec bei KBP und PBP. Daneben die EÖF für die KBP, sowie die gemittelten Werte für die PBP.

Durchmesser 25 mm

Die transvalvulären Druckgradienten lagen bei den Känguruh-Prothesen dieser Größe (n = 6) bei der niedrigsten Durchflußrate zwischen 2,51 und 3,14 mmHg und stiegen bis auf Werte zwischen 17,12 und 20,56 mmHg bei entsprechendem Fluß (Tab. 3). Bei den PBP (n = 32) wurden Druckgradienten zwischen $4,03 \pm 0,87$ und $25,71 \pm 4,04$ mmHg ermittelt. Die EÖF betrug für die KPB zwischen 2,01 und 2,18 cm². Die mittlere Klappenöffnungsfläche (EÖF) wurde bei den PBP mit $1,80 \pm 0,14$ cm² errechnet.

PULSDUPPLIKATORVERSUCHE

MITTLERER TRANSVALVULÄRER FLUSS (ml/sec)

KÄNGURUH-BIOPROTHESEN Ø 25 mm (n = 6)	100	150	200	250	300	350	EFFEKTIVE KLAPPEN- ÖFFNUNGSFLÄCHE (EÖF) cm ²
1.	2,98	5,14	7,66	12,21	15,08	19,11	2,04
2.	3,14	5,52	8,21	11,93	15,47	20,56	2,01
3. Δp mmHg	2,77	5,03	7,52	11,17	14,64	19,16	2,07
4.	2,51	4,49	6,74	9,46	13,21	17,12	2,18
5.	3,01	5,23	7,71	12,39	15,20	19,88	2,03
6.	2,84	4,96	7,23	10,75	14,76	18,84	2,06
HÄHNCHEN-SCHWEINE-BIOPROTHESEN (n = 32)	4,03 ± 0,87	6,64 ± 1,10	10,12 ± 1,81	14,51 ± 2,35	19,59 ± 3,11	25,71 ± 4,04	1,80 ± 0,14

Tab. 3:

Mittlerer transvalvulärer Druckgradient bei 25 mm Klappendurchmesser und Flüssen von 100, 150, 200, 250, 300 und 350 ml/sec bei KBP und PBP. Daneben die EÖF für die KBP, sowie die gemittelten Werte für die PBP.

Durchmesser 27 mm

Bei den getesteten Känguruh-Bioprotehen (n = 5) lagen die transvalvulären Druckgradienten zwischen 1,17 und 2,71 mmHg bei einem Flow von 100 ml/sec und stiegen auf Werte zwischen 12,17 und 18,10 mmHg an.

Für die porcinen Prothesen (n = 44) werden Druckgradienten zwischen $3,10 \pm 0,66$ und $19,26 \pm 2,61$ mmHg angegeben.

Die effektiven Öffnungsflächen der Känguruhklappen lagen zwischen 2,09 und 2,69 cm², während sich bei den Schweineklappen ein gemittelter Wert von $2,09 \pm 0,19$ cm² errechnete.

PULSDUPLIKATORVERSUCHE

MITTLERER TRANSVALVULÄRER FLUSS (ml/sec)

KÄNGURUH-BIOPROTHESEN Ø 27 mm (n = 5)	100	150	200	250	300	350	EFFEKTIVE KLAPPEN- ÖFFNUNGSFLÄCHE (EÖF) cm ²
1.	2,71	4,97	7,51	10,72	14,44	18,10	2,09
2.	1,63	3,05	4,55	6,79	9,34	12,17	2,59
3. Δp mäßig	2,27	3,80	5,77	8,16	11,26	14,46	2,36
4.	1,17	2,96	4,19	6,53	8,65	11,79	2,69
5.	1,51	3,05	4,42	6,84	9,06	12,87	2,63
HANCOCK SCHWEINE-BIO- PROTHESEN (n = 44)	3,10 ± 0,66	5,18 ± 0,78	7,78 ± 1,07	11,04 ± 1,67	14,71 ± 2,83	19,26 ± 2,61	2,09 ± 0,19

Tab. 4:

Mittlerer transvalvulärer Druckgradient bei 27 mm Klappendurchmesser und Flüssen von 100, 150, 200, 250, 300 und 350 ml/sec bei KBP und PBP. Daneben die EÖF für die KBP, sowie die gemittelten Werte für die PBP.

Klappenöffnungsfläche

Die errechneten mittleren Klappenöffnungsflächen der Känguruh-Bioprothesen sind deutlich größer als die gemittelten Werte der porcinen Prothesen der Fa. Hancock (Tab. 5).

Die Känguruh-Bioprothesen haben dabei nahezu die gleiche Öffnungsfläche als die jeweils nächst größere Schweinebioprothese.

Klappen - durchmesser	EFFEKTIVE KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE [cm ²]			
	300 ml / sec (37,9)			
	Hancock II - Bioprothese	Känguruh Bioprothese		
21	1,26 ± 0,11 (n - 10)	1,59	(n - 1)	= + 26,19 %
23	1,54 ± 0,09 (n - 15)	1,68 ± 0,11	(n - 6)	= + 9,09 %
25	1,80 ± 0,14 (n - 32)	2,07 ± 0,05	(n - 6)	= + 15,0 %
27	2,09 ± 0,19 (n - 44)	2,47 ± 0,22	(n - 5)	= + 18,18 %
29	2,37 ± 0,1 (n - 20)	_____		

Tab. 5:

Vergleich der Klappenöffnungsflächen von KBP und PBP.

Im Mittel weisen die KBP um 17% größere Klappenöffnungsflächen auf.

Transvalvulärer Druckgradient

Für die gemittelten transvalvulären Druckgradienten der 18 getesteten Känguruh-Bioprothesen wurden wesentlich niedrigere Werte errechnet als bei den porcinen Bioprothesen.

Die mittleren transvalvulären Druckgradienten lagen bei jeder Flußrate deutlich unter denen der Schweine-Bioprothesen gleicher Größe (Abb.8-11).

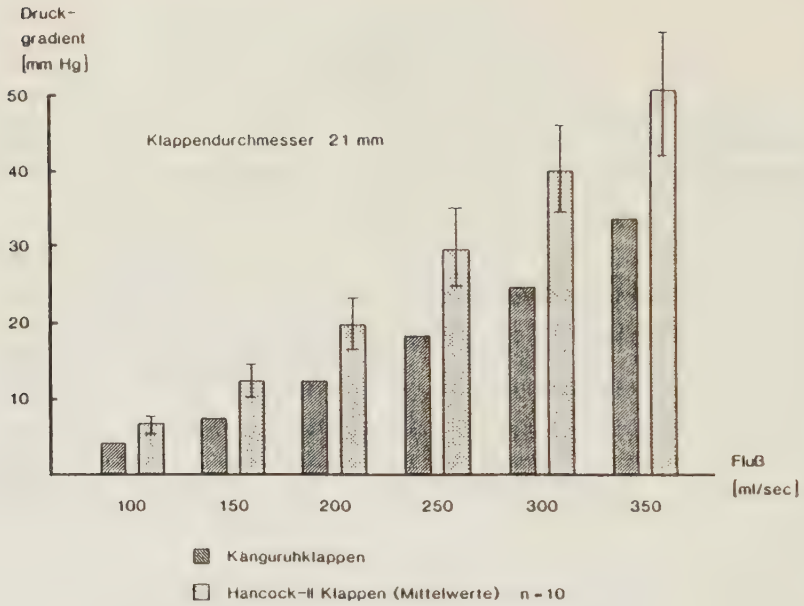


Abb. 8:

Graphische Darstellung der Medianwerte der transvalvulären Druckgradienten bei verschiedenen Flußraten. Klappendurchmesser 21 mm. Die KBP zeigen deutlich niedrigere transvalvuläre Druckgradienten als die PBP mit gleichem Durchmesser.

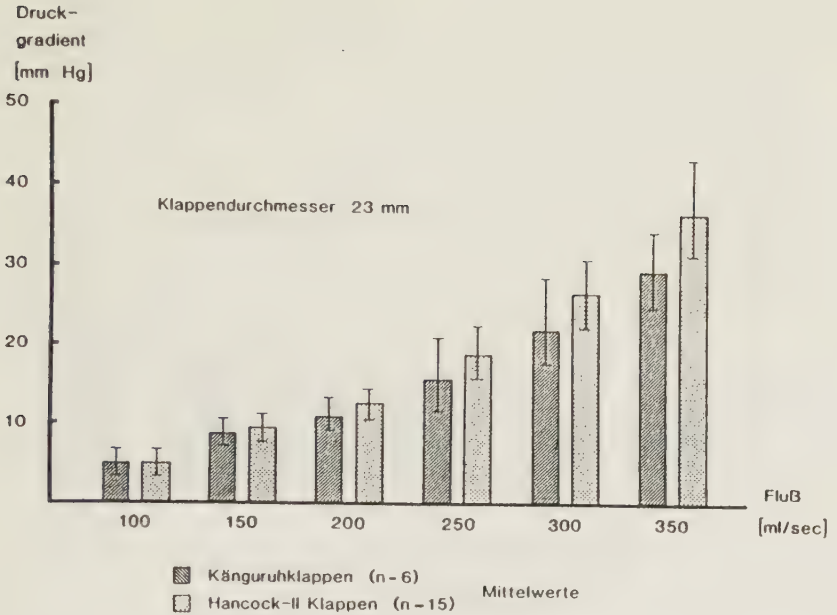


Abb. 9:

Graphische Darstellung der Medianwerte der transvalvulären Druckgradienten bei verschiedenen Flußraten. Klappendurchmesser 23 mm. Die KBP zeigen deutlich niedrigere transvalvuläre Druckgradienten als die PBP mit gleichem Durchmesser.

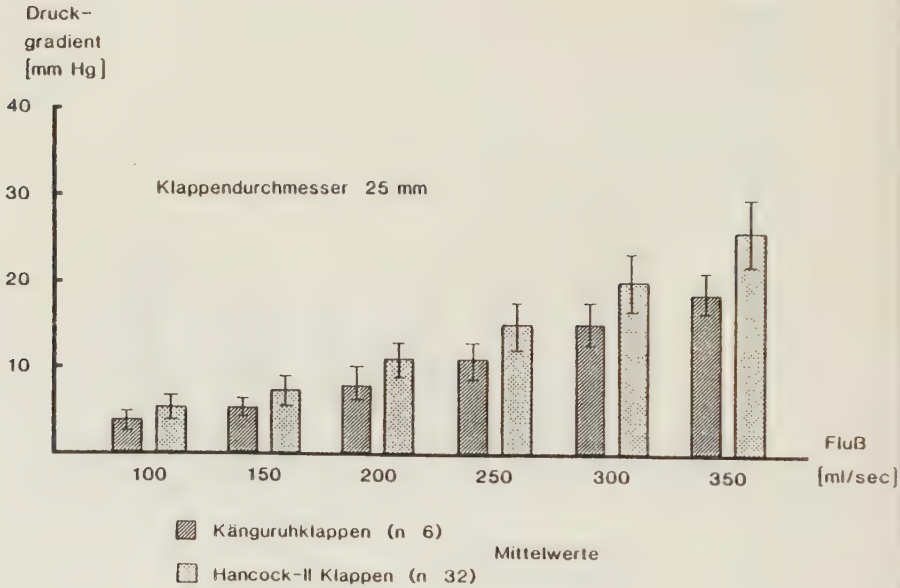


Abb. 10:

Graphische Darstellung der Medianwerte der transvalvulären Druckgradienten bei verschiedenen Flußraten. Klappendurchmesser 25 mm. Die KBP zeigen deutlich niedrigere transvalvuläre Druckgradienten als die PBP mit gleichem Durchmesser.

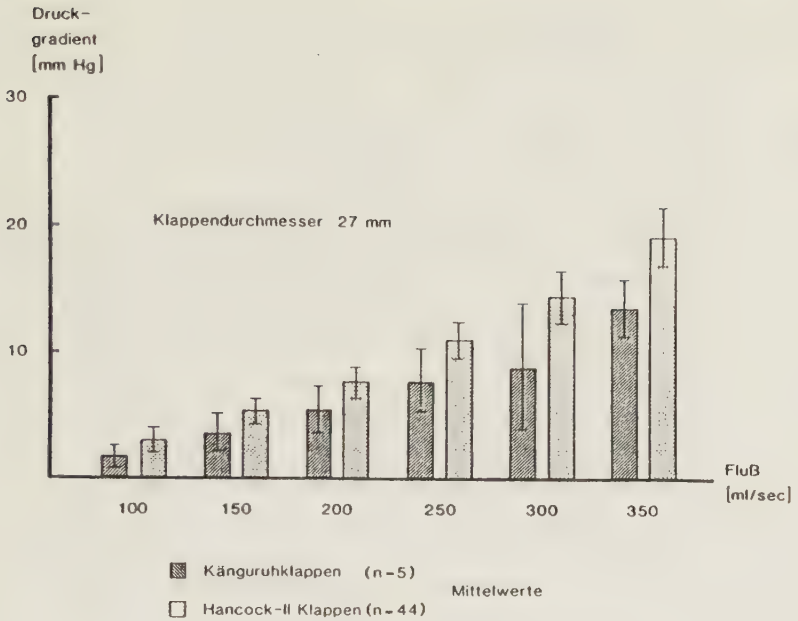


Abb. 11:

Graphische Darstellung der Medianwerte der transvalvulären Druckgradienten bei verschiedenen Flußraten. Klappendurchmesser 27 mm. Die KBP zeigen deutlich niedrigere transvalvuläre Druckgradienten als die PBP mit gleichem Durchmesser.

5. In vivo Versuche

5.1. Versuchstiere

Die Versuchstiere für die Implantation der biologischen Herzklappen sollten folgende Eigenschaften besitzen: Das Herz der Tiere mußte ausreichend groß sein, um handelsübliche Bioprothesen aufnehmen zu können. Blutdruck, HZV, Herzfrequenz und intrakardialer Druck sollten bei dem Versuchstier in etwa gleich den Werten jugendlicher Menschen sein. Wir wählten deshalb für die in vivo Versuchsreihe wachsende weibliche deutsche Merino- Schafe im Alter zwischen 4 und 6 Monaten und einem Gewicht zwischen 23 und 32 kg.

5.2. Herklappenimplantate

Implantiert wurden 7 Känguruhbioprothesen (KBP) mit einem Durchmesser von 21, 23 und 25 mm in Tricuspidalposition. Die KBP waren nach dem Standardverfahren, das bei der Herstellung kommerzieller PBP angewendet wird gefertigt. Die Klappen waren auf ein Gerüst aus Polypropylen oder Delrin genäht, der Klappenring war mit Dacron überzogen. In der Kontrollgruppe wurden 6 Schweine Aortenklappenprothesen (PBP) mit einem Durchmesser von 21, 23 und 25 mm implantiert, die nach ebenfalls nach der beschriebenen Standardmethode gefertigt waren.

5.3. Operation

Die Tiere wurden unter Einhaltung steriler Kautelen und Einsatz der Herzlungenmaschinen (HLM)

bei Intubationsnarkose mit einem Gemisch von Lachgas, Sauerstoff im Verhältnis 1:1 unter Zugabe von 0,3 bis 1,5 Vol% Halothan operiert. Über eine rechtslaterale Thorakotomie im 4. Interkostalraum wurde ein Zugang zum Herzen geschaffen. Danach wurden die obere und untere Hohlvene kanüliert und mit dem venösen Schenkel des Bubble- Oxygenators verbunden. Der arterielle Schenkel der HLM wurde an die Arterie Femoralis angeschlossen. Nach einer Heparin-gabe von 375 I.E. pro kg/KG konnte der rechte Vorhof nun unter totalen Bypassbedingungen am schlagenden Herzen längs eröffnet werden. Das Tricuspidalklappenostium wurde mit einem Obturator ausgemessen, danach die jeweilige Klappe unter Belassung der nativen Tricuspidalklappe in situ und am schlagenden Herzen in U-Naht Technik implantiert. Anschließend konnte der rechte Vorhof mit fortlaufender Naht verschlossen und das Tier von der HLM entwöhnt sowie dekanüliert werden. Nach Einlegen einer Thoraxdrainage erfolgte ein schichtweiser Wundverschluß.

5.4. OP-Ergebnisse:

Insgesamt wurden 13 Bioprothesen- 7 Känguruh-Prothesen und 6 Schweine-Klappen in weibliche deutsche Merino Schafe implantiert. Signifikante Unterschiede bezüglich folgender Daten bestanden nicht:

- 1.) Praeoperatives Gewicht des Tieres (kg)
- 2.) Narkosedauer (h)
- 3.) Operationsdauer (h)
- 4.) Bypasszeit (min)
- 5.) Füllmenge der HLM (ml)
- 6.) Intraoperativer Perfusionsfluß (ml/min)
- 7.) Postoperativer Blutverlust durch die Thoraxdrainage (ml)

5.5. Postoperative Kontrolluntersuchung

Zur Überprüfung des Operationserfolges, in Bezug auf die Haemodynamik wurden die Schafe 60, 180 und 270 Tage postoperativ mittels Mikrokathetermethode nachuntersucht. Dabei ermittelten wir folgende Werte:

1. Gewicht des Tieres
2. Elektrokardiogramm (EKG)
3. Rechter Vorhofdruck (P_{RA})
4. Rechter Ventrikeldruck (P_{RV})
5. Herzzeitvolumen (HZV)
6. Pulsfrequenz (f)

5.5.1. Methode

Die Tiere wurden 15 Minuten vor Versuchsbeginn ungeschoren gewogen und mit 5 mg/kg/KG Ketamin i. m. prämediziert. Danach wurden sie linksthorakal gelagert und das EKG an den 4 Extremitäten mittels Stechelektroden angeschlossen. Ein zentralvenöser Verweilkatheter (Cavafix 458) wurde über die V. jugularis externa in die obere Hohlvene perkutan vorgeschoben, danach erfolgte die Punktion der Vena jugularis externa mit einem Einführungsbesteck nach Seldinger. Der Mikrokatheter wurde über die obere Hohlvene, den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie unter Röntgenkontrolle platziert.

Die Druckmessung in kleinen Kreislauf erfolgte nach der Mikrokathetermethode (105). Es wurden handelsübliche Mikrokatheter (Swan-Ganz, American Edwards Laboratories, Typ Standard Pediatric, Model 93 A-132-5F) verwendet.

Innendurchmesser 5 F,

Aussendurchmesser 6 F,

Abstand zwischen distaler und proximaler Öffnung: 15 cm. Als Druckwandler (Transducer) dienten zwei Gould Stathams (P 23/D), die über einen Kunststoffdreiwegehahn mit dem proximalen sowie dem distalen Lumen des Mikrokatheters verbunden waren. Die Drucküberwachung erfolgte mit einem Siemens-Verstärker (Pressure Amplifier 863) mit digitaler Anzeige (Pressure Evalifier 864 - Fa. Siemens).

Daneben wurden das EKG und die Druckkurven durch einen Kathodenoszilographen dargestellt. Mit einem 6- Kanaldüenschreiber (Fa. Siemens Minograph 605) wurden die Druckkurven sowie des EKG simultan mitgezeichnet.

Zu 2:

Die EKG - Elektroden waren mit einem EKG - Amplifier 850 der Fa. Siemens, sowie mit einer Digitalanzeige (Anzeiger 920 Fa. Siemens) verbunden. Das EKG konnte ebenfalls auf einem Oszilograph optisch verfolgt werden. Die Aufzeichnung erfolgte parallel zu den Druckkurven mit dem Düenschreiber (Fa. Siemens Mingograph 805)

Zu 3 und 4:

Die Druckkurven des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels wurden auf einen gemeinsamen Nullpunkt, sowie gleiche Amplitude (1 cm = 10 mmHg) abgeeeicht und simultan mit dem EKG auf dem Düenschreiber mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec. eine Minute lang mitgezeichnet.

Zu 5:

Die HZV - Messung erfolgte nach dem Thermodilutionsverfahren (135,105). Zur Verwendung kam ein HZV Computer der Firma Edwards Laboratories (Model 9501). Als Injektat dienten 5 ml physiologische Kochsalzlösung (1-4° C), die über den proximalen Schenkel des Mikrokatheters gespritzt wurden. Jede Messung wurde 4 Mal wiederholt, aus den Ergebnissen der Mittelwert berechnet.

Die Messwerte dienen zur Berechnung folgender Parameter:

1. Diastolische Füllungsperiode (DFP)
2. Mittlerer diastolischer Druckgradient (Δp) zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel
3. Schlagvolumen (SV)
4. Diastolischer transvalvulärer Fluß (TVF)
5. Effektive Öffnungsfläche der implantierten Trikuspidalklappe (Formel nach Gorlin)

Zu 1:

Die diastolische Füllungsperiode (DFP) ist durch die Schnittpunkte der Vorhof- und Ventrikeldruckkurven definiert. Der rechtsatriale Druck ist dabei größer oder gleich dem Ventrikeldruck. Die Auswertung erfolgte aus dem Mittelwert aus 10 fortlaufenden Herzaktionen.

Zu 2:

Die mittlere diastolische Druckdifferenz (Δp) wurde aus dem Mittelwert von 10 übereinander geschriebenen Druckkurven planimetrisch ermittelt.

Zu 3.

Das Schlagvolumen (SV) ist der Quotient aus dem Herz- Zeit- Volumen (HZV) und der Herzfrequenz (f).

Zu 4:

Der diastolische Fluß (TFA) errechnet sich aus dem Quotienten zwischen HZV und DFP.

Zu 5.

Die effektive Klappenöffnungsfläche wurde mit Hilfe der Gorlin - Formel berechnet.

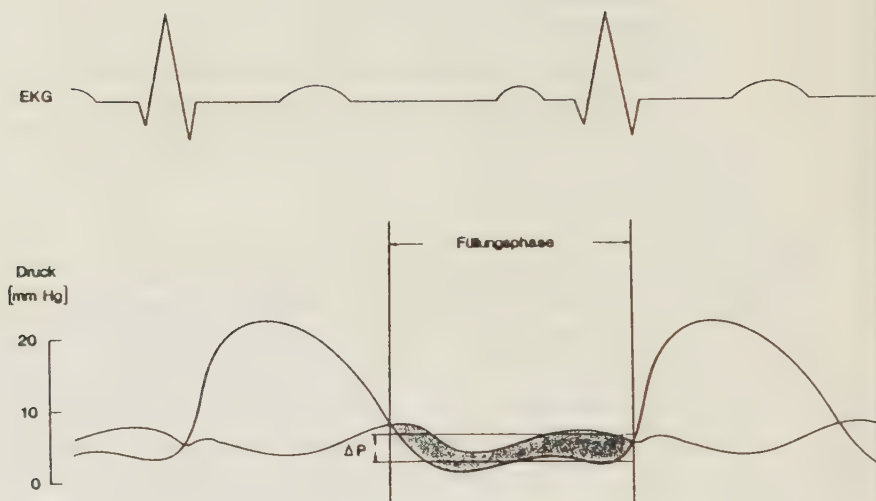


Abb. 12.

Schematische Darstellung einer aufgezeichneten Druckkurve, aus der die haemodynamischen Berechnungen erfolgten.

Neben den EKG sind die Vorhof- und Ventrikeldruckkurve bei gleichem Nullpunkt aufgezeichnet.

Die diastolische Füllungsperiode ergibt sich aus den Schnittpunkten der beiden Druckkurven (durch senkrechte Linien gekennzeichnet).

Der mittlere transvalvuläre Druckgradient wurde planimetric ermittelt (durch waagrechte Linien gekennzeichnet).

5.5.2. Gorlin Formel

1951 beschrieben R. und S.G. Gorlin im American Heart Journal eine Formel mit deren Hilfe die Öffnungsfläche von stenosierten Herzklappen berechnet werden konnten (66).

Auf der Basis Von Autopsiebefunden war zu beobachten, daß stenosierte Herzklappen die Form einer "kurzen Röhre" besaßen. Durch die Verknüpfung von zwei anerkannten Formeln entstand dann eine allgemeine Formel für Herzklappen.

$$1. \quad F = C_0 \cdot A \cdot V$$

F = Flow

A = Öffnungsfläche

V = Geschwindigkeit

C_0 = Koeffizient

Bei einer konstanten Öffnungsfläche muß eine Änderung des Flußes F mit einer proportionalen Änderung der Geschwindigkeit V verbunden sein.

C_0 ist der Koeffizient der Öffnungskontraktion, die bei jeder, außer einer "idealen" Öffnung besteht. Demnach entsteht beim Durchstrom eines Mediums eine Kompression auf dieses, wodurch der Durchfluß um einen geringen Betrag (C_0) kleiner ist, als die Öffnungsfläche selbst.

$$2. \quad V^2 = 2gh \cdot C_V^2 \quad \text{oder}$$

$$V = C_V \cdot \sqrt{2gh}$$

Bei einer gegebenen Flüssigkeitssäule über der Öffnung ist eine Änderung der Durchflußgeschwindigkeit proportional zur Quadratwurzel des Druckes. Demnach wird der Druckbetrag einer gegebenen Flüssigkeitssäule über einer gegebenen Öffnung in die Geschwindigkeit V durch diese Öffnung umgewandelt. g ist die Erdgravitation die in der

cm - g - sec Einheit 980 cm beträgt.

C_V ist der Geschwindigkeitskoeffizient, wobei nur ein bestimmter Anteil des Druckes in die Geschwindigkeit V umgewandelt wird. Der Rest geht durch Reibung, Turbulenzen, Haemolyse u. s. w. verloren.

Durch Verbindung der beiden Formeln und durch Auflösen nach A entsteht folgende allgemeine Formel, die auf Herzklappen angewendet werden kann:

$$A = \frac{F}{C_O \cdot C_V \cdot \sqrt{2gh}}$$

A = Öffnungsfläche der Klappe

$C_V \cdot C_O = C$ = empirisch ermittelter Koeffizient

$$= 44,5 = \sqrt{2g} = \sqrt{1960}$$

$p_1 - p_2$ = Druckgradient zwischen der Klappe

C setzt sich aus den beiden Koeffizienten C_O und C_V zusammen, die für jede einzelne Klappenposition

durch Vergleich zwischen gemessener und tatsächlicher Öffnungsfläche empirisch ermittelt werden müssen (z. B. durch Autopsiebefunde).

p_1 und p_2 bezeichnen den Druckgradienten, der zwischen den Klappen besteht. Dieser errechnet sich aus der Differenz der Mitteldrucke, die bei der Trikuspidalklappe zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Kammer während der diastolischen Füllungsperiode herrschen. Für die Trikuspidalklappe ergibt sich demnach folgende Formel:

$$TVF = \frac{HZV}{DFP}$$

$$TVA = \frac{TVF}{44,5 \cdot C \cdot \sqrt{p_1 - p_2}}$$

DFP = diastolische Füllungsperiode pro Minute

TVA = Öffnungsfläche der Trikuspidalklappe

TVF = Fluß durch Klappe in cm^3

HZV = Herzzeitvolumen in cm^3

C = empirisch ermittelter Koeffizient

TVF errechnet sich aus der Diastolendauer einer Herzaktion multipliziert mit der Herzfrequenz. Die Diastolendauer ist als die Zeit definiert, in welcher der Vorhofdruck größer oder gleich dem Ventrikeldruck ist. Die empirisch ermittelte Konstante C beträgt bei der Trikuspidalklappe 1.

5.5.3. Ergebnisse

Die postoperativen Kontrolluntersuchungen wurden bei beiden Gruppen fortlaufend 2, 6 und 9 Monate nach der Klappenimplantation durchgeführt. Die Untersuchungen fanden im einzelnen für die beiden Gruppen nach folgender Zeitspanne (Tage) statt:

	56,5 ± 6,8	
<u>KBP</u>	174,6 ± 9,1	Tage post Op
	273,2 ± 9,3	

	60,1 ± 7,2	
<u>PBP</u>	174,8 ± 12,3	Tage post Op
	274,8 ± 7,8	

Die ermittelten Meßergebnisse 60, 180 und 270 Tage postoperativ für

1. Herzfrequenz
2. Diastolischer Füllungsperiode
3. Schlagvolumen
4. Herzzeitvolumen
5. Mittlerer transvalvulärer Druckgradient
6. Effektive Klappenöffnungsfläche

sind in Tab. 6 - 11 für die KBP und die PBP abgebildet.

KÄNGURUH - KLAPPEN
(23 - 25 mm Durchmesser)
1. MESSUNG
(56,5 ± 6,8 Tage postop.)

SCHAFE n = 7	F	DFP (sec/min)	FLUSS (ml/sec)	SV (ml)	HZV (ml/min)	P (mm Hg)	EÖF (cm ²)
DORIS	144	17,28	217,0	26,04	3750	6	1,99
BERNHARDINE	136	19,04	207,98	29,12	3960	5	2,09
CLAUDIA	110	29,7	150,5	40,64	4470	4	1,69
DAISY	107	29,96	171,9	48,13	5150	3	2,23
DIANA	136	13,6	286,91	28,69	3902	5	2,88
GEORGIA	113	31,6	148,67	41,5	4698	5	1,49
MICHAELA	82	18,04	286,0	62,93	5160	6	2,62
MITTELWERT	118,2 ± 21,7	22,74 ± 7,39	209,85 ± 58,44	39,57 ± 13,13	4441,4 ± 589,6	4,85 ± 1,06	2,14 ± 0,48

F = FREQUENZ
DFP = DIAST. FÜLLUNGSPHASE
SV = SCHLAGVOLUMEN
HZV = HERZ-ZEIT-VOLUMEN
ΔP = MITTL. TRANSV. DRUCKGRADIENT
EÖF = EFFEKTIVE KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE

Tab. 6:

Ermittelte Werte der ersten postoperativen Kontrolluntersuchung nach 60 Tagen bei den KBP.

SCHWEINE - KLAPPEN
(23 - 25 mm Durchmesser)
1. MESSUNG
(60,1 $\pm$ 7,2 Tage postop.)

SCHAFEN n = 6	F	DFP (sec/min)	FLUSS (ml/sec)	SV (ml)	HZV (ml/min)	ΔP (mm Hg)	EÖF (cm ²)
PHILIPPINE	122	29,28	172,9	41,5	5063	6	1,57
SUSI	108	17,28	134,3	21,48	2320	5	1,35
ELISABETH	93	35,34	137,0	52,06	4842	6	1,26
DOLORES	86	30,96	97,06	34,94	3005	6	0,89
MAXILLA	94	29,14	131,84	40,87	3842	5	1,32
LISSI	54	28,62	104,33	55,27	2986	4	1,17
MITTELWERT	92,8 $\pm$ 22,9	28,43 $\pm$ 5,99	129,57 $\pm$ 27,03	41,02 $\pm$ 12,03	3676,3 $\pm$ 1102,3	5,33 $\pm$ 0,81	1,26 $\pm$ 0,22

F = FREQUENZ
DFP = DIAST. FÜLLUNGSPHASE
SV = SCHLAGVOLUMEN
HZV = HERZ-ZEIT-VOLUMEN
 ΔP = MITTL. TRANSV. DRUCKGRADIENT
EÖF = EFFEKTIVE KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE

Tab. 7:

Ermittelte Werte der ersten postoperativen Kontrolluntersuchung nach 60 Tagen bei den PBP.

KÄNGURUH - KLAPPEN
(23 - 25 mm Durchmesser)
2. MESSUNG
(174,6 $\pm$ 9,1 Tage postop.)

SCHAFE n = 7	F	DFP (sec/min)	FLUSS (ml/sec)	SV (ml)	HZV (ml/min)	P (mm Hg)	EÖF (cm ²)
DORIS	134	21,4	270,1	43,1	5780	5	2,71
BERNHARDINE	155	15,5	237,7	23,7	3685	4	2,67
CLAUDIA	100	28,0	190,4	53,3	5333	3	2,66
DAISY	134	20,1	171,9	25,8	3456	5	1,73
DIANA	115	26,7	165,6	38,4	4422	9	1,24
GEORGIA	155	20,15	264,1	34,3	5322	5	2,65
MICHAELA	118	35,4	207,6	62,3	7351	9	1,55
MITTELWERT	130,1 $\pm$ 20,6	23,89 $\pm$ 6,61	215,34 $\pm$ 42,65	40,12 $\pm$ 14,05	5049,8 $\pm$ 1340,3	5,71 $\pm$ 2,36	2,17 $\pm$ 0,63

F = FREQUENZ
DFP = DIAST. FÜLLUNGSPHASE
SV = SCHLAGVOLUMEN
HZV = HERZ-ZEIT-VOLUMEN
 Δ P = MITTL. TRANSV. DRUCKGRADIENT
EÖF = EFFEKTIVE KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE

Tab. 8:

Ermittelte Werte der zweiten postoperativen Kontrolluntersuchung nach 180 Tagen bei den KBP.

SCHWEINE - KLAPPEN
(23 - 25 mm Durchmesser)
2. MESSUNG
(174,8 $\pm$ 12,3 Tage postop.)

SCHAFE n = 6	F	DFP (sec/min)	FLUSS (ml/sec)	SV (ml)	HZV (ml/min)	P (mm Hg)	EOF (cm ²)
PHILIPPINE	140	25,2	211,5	38,0	5330	6	1,97
SUSI	106	12,7	199,7	23,96	2540	6	1,86
ELISABETH	76	34,2	129,5	58,29	4430	5	1,30
DOLORES	65	32,5	98,1	49,05	3188	4	1,10
MAXILLA	93	24,2	139,9	36,39	3385	9	1,05
LISSI	74	31,1	140,9	59,18	4380	6	1,58
MITTELWERT	92,3 $\pm$ 27,6	26,65 $\pm$ 7,92	153,26 $\pm$ 43,55	44,14 $\pm$ 13,82	3875,5 $\pm$ 1017,2	6,0 $\pm$ 1,6	1,47 $\pm$ 0,35

F = FREQUENZ
DFP = DIAST. FÜLLUNGSPHASE
SV = SCHLAGVOLUMEN
HZV = HERZ-ZEIT-VOLUMEN
 ΔP = MITTL. TRANSV. DRUCKGRADIENT
EOF = EFFEKTIVE KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE

Tab. 9:

Ermittelte Werte der zweiten postoperativen Kontrolluntersuchung nach 180 Tagen bei den PBP.

KÄNGURUH - KLAPPEN
(23 - 25 mm Durchmesser)
3. MESSUNG
(273,2 $\pm$ 9,28 Tage postop.)

SCHAFE (n = 7)	F	DFP (sec/min)	FLUSS (ml/sec)	SV (ml)	HZV (ml/min)	P (mm Hg)	EÖF (cm ²)
DORIS	72	34,56	150,90	72,43	5215	10	1,07
BERNHARDINE	94	34,78	159,23	58,91	5538	10	1,13
CLAUDIA	106	21,20	224,62	44,92	4762	10	1,59
DAISY	102	26,52	192,84	50,14	5114	11	1,30
DIANA	119	35,70	122,10	45,00	5358	12	0,92
GEORGIA	150	30,00	175,07	35,01	5252	11	1,19
MICHAELA	80	35,20	182,10	80,13	6410	9	1,36
MITTELWERT	103,2 $\pm$ 25,9	31,13 $\pm$ 5,53	172,40 $\pm$ 32,68	55,22 $\pm$ 16,20	5378,4 $\pm$ 513,5	10,4 $\pm$ 0,9	1,22 $\pm$ 0,21

F = FREQUENZ
DFP = DIAST. FÜLLUNGSPHASE
SV = SCHLAGVOLUMEN
HZV = HERZ-ZEIT-VOLUMEN
 Δ P = MITTL.TRANSV.DRUCKGRADIENT
EÖF = EFFEKTIVE KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE

Tab. 10:

Ermittelte Werte der dritten postoperativen Kontrolluntersuchung nach 270 Tagen bei den KBP.

SCHWEINE - KLAPPEN
(23 - 25 mm Durchmesser)
3. MESSUNG
(274,8 $\pm$ 7,78 Tage postop.)

SCHAFE (n = 6)	F	DFP (sec/min)	FLUSS (ml/sec)	SV (ml)	HZV (ml/min)	P (mm Hg)	EOF (cm ²)
PHILIPPINE	93	36,27	124,20	48,4	4504	9	0,93
SUSI	107	36,38	111,76	38,0	4066	9	0,83
ELISABETH	93	33,50	138,59	49,9	4640	6	1,27
DOLORES	145	34,80	117,09	28,1	4075	10	0,83
MAXILLA	57	38,80	48,76	33,2	1890	4	0,54
LISSI	102	27,54	199,60	53,8	5497	8	1,58
MITTELWERT	99,5 $\pm$ 28,3	34,34 $\pm$ 3,86	123,33 $\pm$ 48,54	41,91 $\pm$ 10,30	4112 $\pm$ 1207,5	7,6 $\pm$ 2,2	0,99 $\pm$ 0,33

F = FREQUENZ
DFP = DIAST. FÜLLUNGSPHASE
SV = SCHLAGVOLUMEN
HZV = HERZ-ZEIT-VOLUMEN
 ΔP = MITTL. TRANSV. DRUCKGRADIENT
EOF = EFFEKTIVE KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE

Tab. 11:

Ermittelte Werte der dritten postoperativen Kontrolluntersuchung nach 270 Tagen bei den PBP.

Gewicht der Tiere

Die Gewichtsentwicklung der Schafe war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Abb.13).

Gewicht	<u>KBP</u>	<u>PBP</u>
OP	28,08 $\pm$ 2,98	28,17 $\pm$ 1,74
60 d. p. OP	29,93 $\pm$ 4,4	29,16 $\pm$ 2,9
180 d. p. OP	35,78 $\pm$ 5,9	34,41 $\pm$ 5,3
270 d. p. OP	38,6 $\pm$ 3,9	38,83 $\pm$ 7,2

Elektrokardiogramm (EKG)

Bei allen Schafen bestand während der drei post-operativen Kontrolluntersuchungen ein Sinusrhythmus im EKG.

Die Frequenzen bewegten sich zwischen 72/ min. und 155/ min. bei Tieren mit implantierten KBP, sowie zwischen 54 und 144/ min. bei den Tieren mit einer PBP.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten nicht errechnet werden (Abb.14).

Die Signifikanzberechnungen für alle Parameter wurden nach Wilcoxon, Mann und Withney durchgeführt und nach Bonferoni- Holm korrigiert.

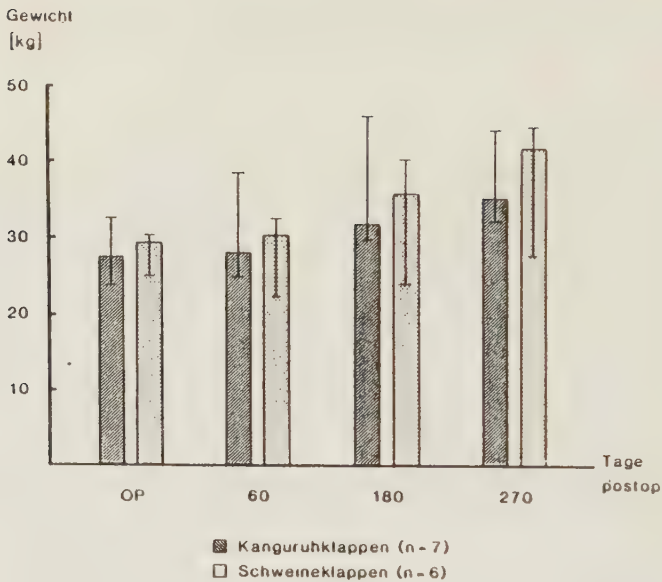


Abb.13:

Die Gewichtsentwicklung der Tiere vom OP- Tag bis zum 270. Tag nach der Operation ist graphisch aufgetragen. Die Säulen geben die jeweiligen medianen Werte wieder, die Streuung der Werte ist durch die Linien gekennzeichnet. Signifiante Unterschiede bestehen nicht.

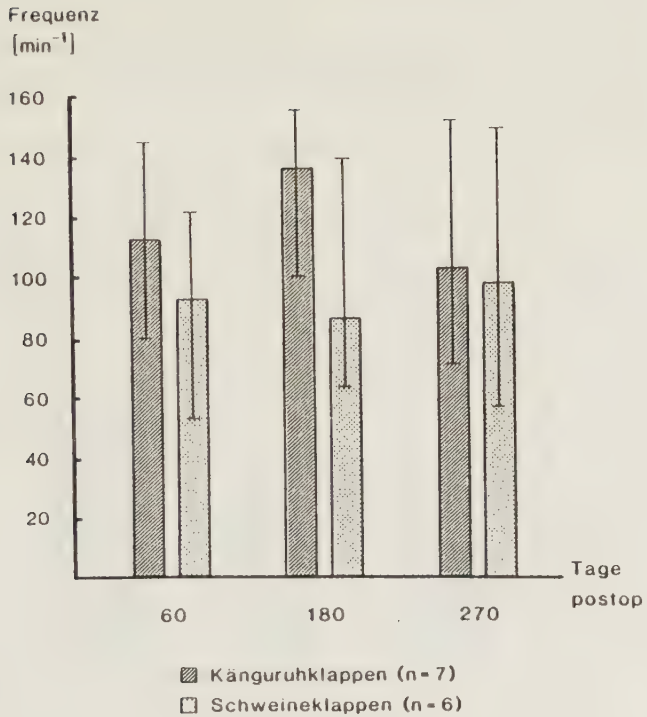


Abb. 14:

Graphische Darstellung der Herzfrequenz bei den postoperativen Kontrolluntersuchungen. Für jeden Untersuchungstag sind der mediane Wert (Säule), sowie die Streuung der Frequenzen (Linie) gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede bestehen nicht.

Diastolische Füllungsperiode (DFP)

An den drei Untersuchungstagen war die Dauer der DFP in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Abb.15)

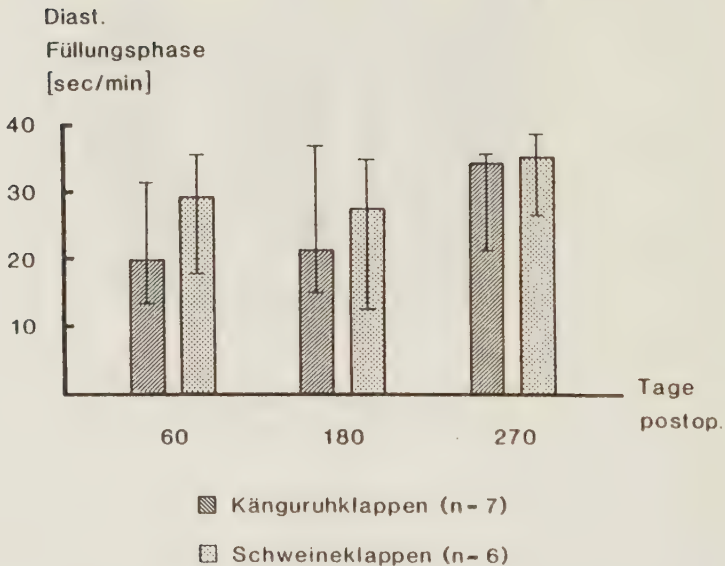


Abb. 15:

Graphische Darstellung der DFP an den drei Untersuchungstagen. Der rechtsatriale Druck ist dabei größer oder gleich dem rechtsventrikulärem Druck. Die Werte werden aus 10 übereinandergeschriebenen Druckkurven gemittelt.

Die Säulen geben die medianen Werte, die Linien die Streubreite wieder.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen nicht.

Transvalvulärer Blutfluß (TVF)

An allen drei Untersuchungstagen war der TVF durch die implantierten KBP höher als bei den PBP (Abb.16)

60 Tage postoperativ ist dieser Unterschied signifikant ($p = 0,05$).

Nach 180 Tagen ging diese Signifikanz verloren und auch nach 270 Tagen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Schlagvolumen (SV)

Die Schlagvolumina waren an allen drei Messtagen für beide Gruppen nicht unterschiedlich (Abb.17)

Herzzeitvolumen (HZV)

Die Medianwerte für das HZV waren bei den Tieren mit KBP immer höher als in der Gruppe mit PBP. Signifikanter Unterschiede konnten jedoch an keinem der Messtage errechnet werden (Abb.18)

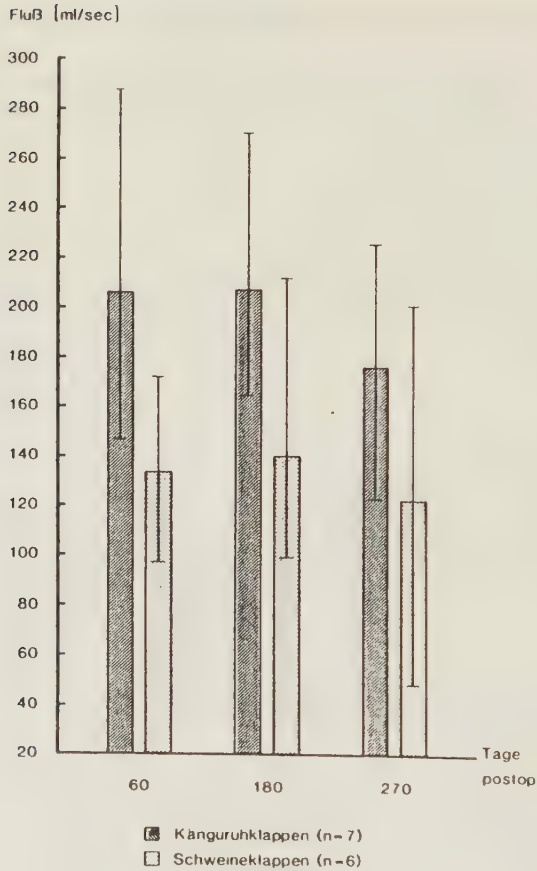


Abb. 16:

Graphische Darstellung der medianen TVF (ml/s) durch die implantierten Herzklappen. Die medianen Werte (Säule), sowie die Streuung (Linie) sind für beide Gruppen gekennzeichnet. 60 Tage postoperativ ist der Unterschied signifikant ($p < 0,05$). An den folgenden Messtagen verliert sich die Signifikanz durch Streuung der einzelnen Werte.

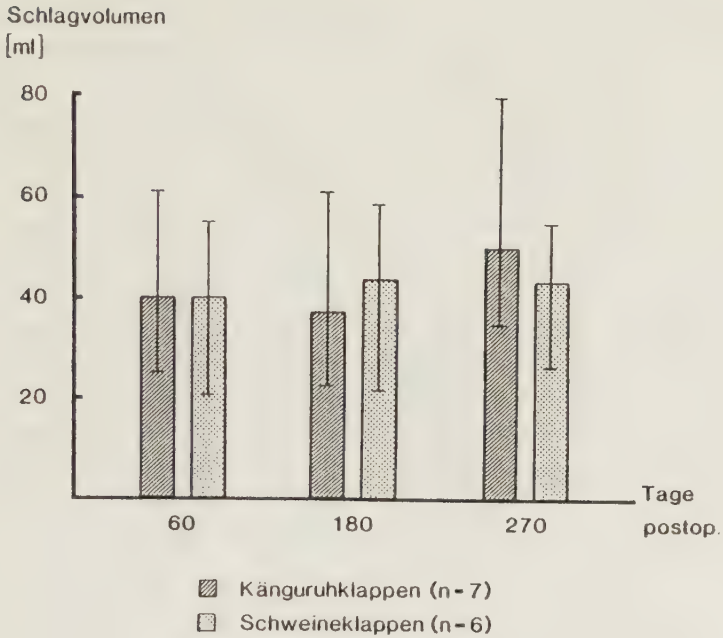


Abb. 17:

Graphische Darstellung der Schlagvolumina (Säule = medianer Wert) der Schafe an den drei Messtagen. Die Streuung ist durch die Linien wiedergegeben. An keinem der drei Tage besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

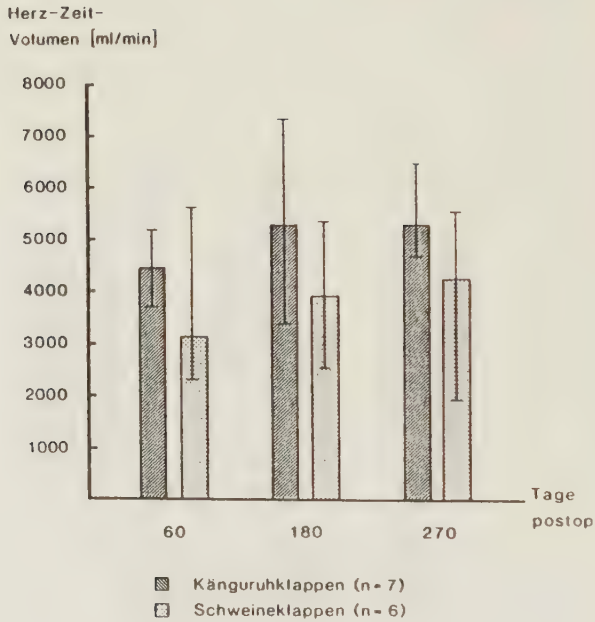


Abb. 18:

Graphische Darstellung der Medianwerte des HZV der Tiere an den drei Messtagen (Säule). Der Medianwert liegt bei den Tieren mit KBP immer etwas über dem Vergleichswert der Schafe mit PBP. Signifikante Unterschiede bestehen jedoch an keinem der drei Messtage.

Transvalvulärer Druckgradient (Δp)

60 Tage postoperativ bewegen sich die Δp bei beiden Gruppen zwischen 3 und 6 mmHg. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Nach 6 Monaten war bereits bei zwei Tieren mit einer KBP und einem Tier mit einer PBP ein Δp von 9 mmHg zu messen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war allerdings nicht signifikant.

9 Monate postoperativ war bei den KBP bereits ein deutlicher Druckanstieg mit Werten zwischen 9 und 12 mmHg zu beobachten.

Bei den KBP lagen die Werte bei der gleichen Messung bei Werten zwischen 4 und 10 mmHg, wobei bei dem niedrigen Wert lediglich ein HZV von 1890 ml/min. gemessen wurde (Abb. 19) Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch signifikant ($p < 0,05$)

Druckgradient
[mm Hg]

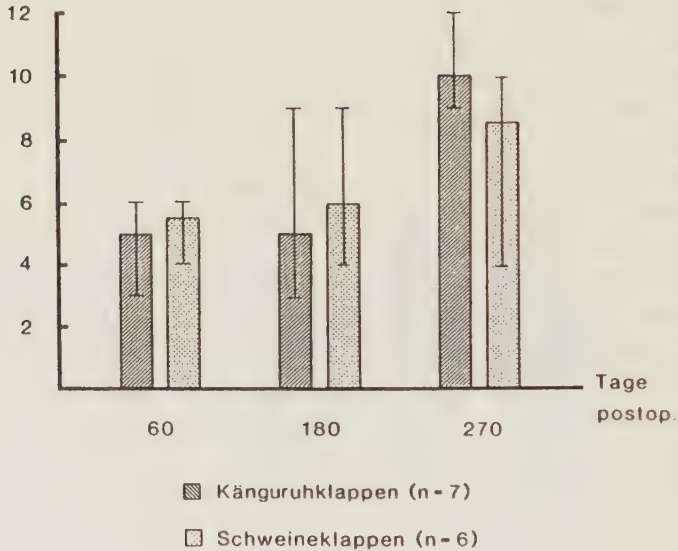


Abb. 19:

Graphische Darstellung der diastolischen Druckgradienten (Δp) der implantierten Herzklappen an den drei Messtagen. Die Säulen geben die medianen Werte wieder. Nach 60 und 180 Tagen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

270 Tage postoperativ zeigen die KBP mit Werten zwischen 9 und 12 mmHg signifikant höhere Δp ($p < 0,05$) als die porcine Kontrollgruppe. Bei dem niedrigsten Δp bei den PBP mit 4 mmHg wurde jedoch lediglich ein HZV von 1890 ml gemessen.

Effektive Klappenöffnungsfläche (EÖF)

Für die Schafe mit KBP konnten 60 Tage postoperativ signifikant bessere Ergebnisse bei der EÖF berechnet werden als bei den PBP ($p < 0,05$).

In der Gruppe der KBP lagen die Werte zwischen 1,49 und 2,88 cm², bei den PBP wurden zu diesem Zeitpunkt EÖF zwischen 0,89 und 1,57 berechnet. 180 Tage postoperativ lagen die EÖF bei den KBP zwischen 1,24 und 2,71 cm², bei vier Tieren mit einer KBP war die EÖF größer als 2,6 cm². Keine der PBP erreichte zu diesem Zeitpunkt eine EÖF von 2/ cm².

Bedingt durch den deutlichen Funktionsverlust einer KBP mit einem Anstieg des Δp von 5 auf 9 mmHg und einer Verkleinerung der EÖF von 2,88 auf 1,24 cm² waren die beiden Gruppen nicht mehr signifikant unterschiedlich.

Nach 9 Monaten zeigten nahezu alle Klappen eine Verkleinerung der EÖF. Bei 6 KBP wurden jedoch noch eine EÖF von mehr als 1 cm² gemessen; diese Grenze erreichten nur 2 PBP.

Eine Signifikanz zwischen beiden Gruppen bestand nicht. (Abb. 20)

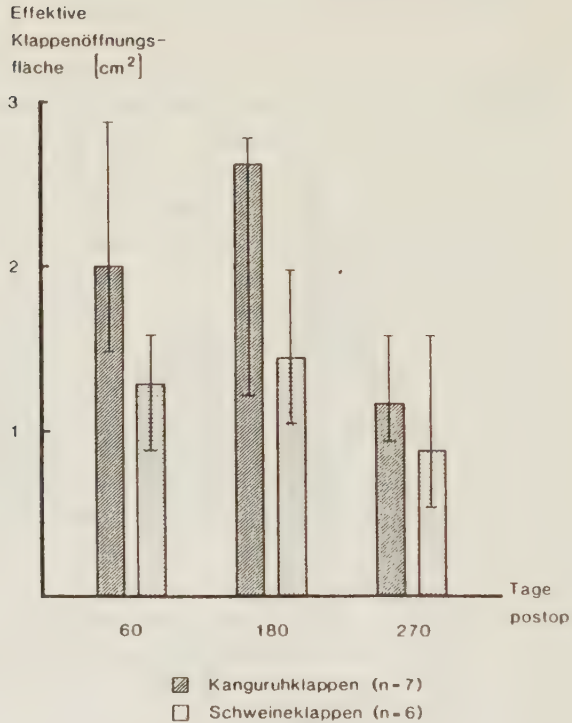


Abb. 20:

Graphische Darstellung der EÖF der implantierten Herzklappen an den drei Messtagen. Die EÖF wurde nach der Gorlin- Formel berechnet. Die Säulen geben die Medianwerte wieder, die Streuung ist durch die Linien gekennzeichnet.

Bei den KBP konnten 60 Tage postoperativ signifikant höhere EÖF berechnet werden ($p < 0,05$) als bei den PBP.

Nach 180 Tagen verliert sich die Signifikanz; bei einem Schaf war in dieser Zeit die EÖF von 2.88 auf 1,24 cm² abgefallen.

270 Tage postoperativ zeigen fast alle Klappen eine Verkleinerung der EÖF, eine gruppenunterschiedliche Signifikanz besteht nicht.

6. Diskussion

6.1. Einführung

Nach der ersten erfolgreichen orthotopen Implantation einer künstlichen Aortenklappe beim Menschen durch Harken 1959 (70) begann eine Vielzahl von Forschergruppen mit der experimentellen und klinischen Erprobung künstlicher Herzklappen. Die Zielsetzung bestand hauptsächlich in der Entwicklung eines Implantates, das eine gute Haemodynamik, eine lange Haltbarkeit, sowie eine geringe Thrombogenität aufweisen sollte.

Besonders mechanische Prothesen besitzen eine lange Durabilität und eine hohe mechanische Beanspruchbarkeit (17,75,84,99); dennoch entstehen durch mechanische Implantate mehr oder weniger große Störungshindernisse. Daraus resultieren haemodynamisch ungünstige, systolische bzw. diastolische Druckgradienten, sowie turbulente Strömungen (10,31,52,56,79,114,116), wodurch eine Thrombenbildung begünstigt wird.

Prothesenobstruktionen mit plötzlich einsetzenden Dysfunktionen werden in diesem Zusammenhang mehrfach beschrieben (42,67,84,86,122). Um diese Komplikationsrate auf ein Mindestmaß zu beschränken, ist deshalb bei allen mechanischen Prothesen eine lebenslange, genau eingestellte Koagulantientherapie notwendig, durch die das Blutungsrisiko der Patienten ansteigt. Besonders bei jugendlichen Patienten vermindert diese Therapie die Lebensqualität entscheidend. Problematisch ist für viele Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz auch, daß sie Tag und Nacht dem Klappengeräusch ausgesetzt sind.

Bedingt durch all diese Probleme begann man schon frühzeitig mit der Erprobung von biologischem Klappenmaterial.

Seit Anfang der 70er Jahre werden porcine Aortenklappen kommerziell hergestellt. Diese sind auf flexible Unterstützungsringe montiert, die einerseits dem Chirurgen die Einnahm erleichtern, andererseits das Klappengewebe selbst vor zu großer mechanischer Belastung während der Herzaktion schützen. Die Prothesen geben dabei einen zentralen Blutfluß mit niedriger Thromboembolierate frei, weshalb auf eine Antikoagulantientherapie verzichtet werden kann (68,72,100). Es wurde über gute postoperative Früh - und Langzeitergebnisse berichtet (34,104,112,125). Allerdings wiesen Untersuchungen in den letzten Jahren auf einige Probleme und Komplikationen bei biologischen Herzklappen hin:

- Im Vergleich zu mechanischen Implantaten haben diese eine wesentlich kürzere Haltbarkeit (18,47,89).
- besonders bei jugendlichen Patienten treten vorzeitige Verkalkungen auf (88,64,71).
- bei kleinen Klappendurchmessern werden, bedingt durch verminderte Öffnungsflächen, hohe transvalvuläre Druckgradienten gemessen (22,81,106).

Die hohen transvalvulären Druckgradienten haben ihre Ursache am starren Ansatz der rechten Aortentaschenklappe, die bei Schweinen dem muskulären Ventrikelspektrum einige Millimeter aufsitzt (54,98).

Diese Muskelreste können bei der Präparation der Klappe nicht vollständig entfernt werden, ohne das Gewebe zu verletzen. Durch die Fixierung des Transplantates mit Glutaraldehyd verhärteten sich diese Muskelfasern und bewirken eine Immobilität der rechten Tasche. Die Folge davon ist eine Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche, die sich besonders bei kleinen Klappendurchmessern haemodynamisch auswirkt.

Bei der Herstellung von PBP wird deshalb von den Herstellern eine sorgfältige Auswahl der Aortenklappen getroffen. Es werden nur solche verarbeitet, bei denen dieser Muskelansatz besonders schmal ist. In praxi kann nur jede 10. Aortenklappe für eine Bioprothese verwendet werden. Es mangelte jedoch auch nicht an Versuchen der Klappenhersteller, diesen anatomischen Nachteil durch Modifikationen der Klappenkonstruktion zu verbessern. Die Fa. Hancock brachte eine PBP mit einer sog. modifizierten Öffnungsfläche auf den Markt. Bei diesen Prothesen wurde die rechte Taschenklappe durch die linke eines anderen Tieres ersetzt. Die Öffnungsfläche konnte dadurch zwar vergrößert werden, allerdings nahm durch diese Modifikation die Haltbarkeit ab.

Im Bereich der Nähte waren vorzeitige Verletzungen mit Einrissen und Verkalkungen zu beobachten (93). Durch ein nicht ganz kreisrundes Klappengerüst versuchte die Fa. Edwards den Muskelwulst zu überdecken. Dieser war bei diesem Modell mit dem Gerüst bündig. Die Öffnungsfläche konnte durch diese Modifikation jedoch nicht vergrößert werden.

Schließlich verbreiterte die Fa. Shilley den Dacronüberzug im Bereich der rechten Taschenklappe; der Muskelwulst sollte dadurch verdeckt werden. Auch diese Modifikation führte nur zu einer optischen Korrektur (147).

Letztlich brachten aber all diese Modifikationen nicht die gewünschten Ergebnisse - es war damit nur ein technischer Mehraufwand verbunden, der zudem die Kosten steigen ließ.

Eine Verbesserung der Haemodynamik versprach man sich von einer Rinderperikard-Klappe. Besonders bei kleinen Klappendurchmessern zeigt dieses Modell eine deutlich vergrößerte Klappenöffnungsfläche gegenüber einer PBP. Aufgrund ihrer geringeren Haltbarkeit mit den plötzlichen und mehrfach tödlichen Frühversagern stellt die Perikardklappe jedoch keine echte Alternative zu einer gewachsenen Bioprothese dar (4,50,53,58,60).

In den großen herzchirurgischen Zentren hat der Klappenersatz mit Bioprothesen heute folgende, umschriebene Indikationsstellung (63,71,88,89):

Indikation zur Implantation von Bioprothesen

Patienten über 65 Jahre mit Sinusrhythmus

Patienten über 60 Jahre mit Risikofaktoren und Sinusrhythmus

Patienten über 50 Jahre mit kurzer Lebenserwartung

Frauen mit Kinderwunsch

Patienten mit Kontraindikation z.B. Antikoagulation

Patienten vor größeren Operationen

- Patienten über 30 Jahre - mit verletzungsanfälligen Berufen
- mit unregelmäßigem Lebenswandel
- aus medizinisch schlecht versorgten Gebieten

Im Bestreben einer Optimierung der Bioprothesen, haben Weinhold et al. (143) deshalb die Suche nach einem Alternativspender ausgedehnt. Bereits 1969 veröffentlichte Sands (124) einen anatomischen Vergleich zwischen Menschen -, Schweine -, Rinder - und Schafsherzklappen. Bei allen Vierbeinern wurde dabei ein breiter, in das Aortenlumen vorspringender Muskelwulst beschrieben, der die rechte Taschenklappe in ihrer Beweglichkeit behindert. Beim aufrechtgehenden Menschen besteht diese Situation nicht.

Die Grundidee war, nach einem aufrechtgehendem Spendertier Ausschau zu halten, in der Hoffnung, bei diesem menschenähnliche anatomische Verhältnisse vorzufinden.

Die Spendertiere mußten dabei folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Die Tiere sollten in genügend großer Anzahl zur Verfügung stehen, um daraus Herzklappen kommerziell herstellen zu können.
2. Die Tiere sollten ausreichend schwer sein, um möglichst Aortenklappenflächen von mehr als 1 cm^2 erwarten zu können.

Derzeit beträgt in Australien die staatliche Abschußrate für Känguruhs jährlich 2,8 Millionen Tiere. Das Interesse der Jäger richtet sich dabei hauptsächlich auf das Fell und das Fleisch, die Innereien überlassen sie den wildlebenden Tieren. Unser Hauptaugenmerk war auf die grauen und roten Riesenkänguruhs (*Macropus giganteus* und *Macropus rufus*) gerichtet. Die Tiere dieser Gattung erreichen eine Größe bis zu 2 Metern, sie werden etwa 80 kg schwer, die mittlere Lebenserwartung wird mit ca. 20 Jahren beschrieben (30,51). Die Untersuchung der Känguruhherzen zur möglichen Gewinnung von Bioprothesen war deshalb folgerichtig. Es erfolgten zunächst eingehende morphologische und histologische Untersuchungen der Känguruh-Aortenklappen (143).

6.2. Makroskopische Untersuchungen

Der anatomische Vergleich zwischen der humanen rechten Aortentaschenklappe und dem Pendant der porcinen- und Känguruhherzen weist nach Untersuchungen von Weinhold et al. deutliche Unterschiede auf (143):

Beim Menschen geht die Intima der Aorta geradlinig in das Endokard des Ventrikelseptums über. Der Anulus fibrosus, aus dem die Taschenklappe entspringt, ist nicht prominent.

Diese Kontinuität ist beim Schwein nicht gegeben. Hier besteht ein fast waagerechter Vorsprung der Septummuskulatur in das Aortenlumen. Aus einem flach auslaufenden Anulus fibrosus entspringt die rechte Taschenklappe. Diese liegt nach Mc Alpine (1975) und Gabbay (1978) dem Muskelwulst 5 mm und mehr auf (54,98). Die Klappe ist dadurch in diesem Bereich in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt.

Bei Untersuchungen an 10 Schweineherzen konnte in der Mitte der rechten Taschenklappe eine Tiefe des Muskelvorsprungs von 6 bis 9 mm gemessen werden. Bei den untersuchten Känguruhherzen fanden sich im Bereich der rechten Taschenklappe kleine Muskelwulste, die jedoch mit Tiefen zwischen 2 und 6 mm weniger prominent waren als bei den Schweinen. Da die rechte Taschenklappe aus einem ausgeprägten Sinus valsalvae entspringt, erscheint dieser Wulst in der makroskopischen Betrachtung auch größer, als er tatsächlich ist.

6.3. Herstellung von Bioprothesen

Bei der Herstellung von PBP werden die Aortenklappen von gesunden Schweinen verwendet. Die Klappen werden dabei als intakte Einzelstücke präpariert und anschließend einem Sterilisations- und Fixierungsprozeß in gepufferter Glutaraldehydlösung unterzogen und die so fixierten Klappen auf den Unterstützungsring montiert.

Einzelheiten der chemischen Konservierung sowie der Montage auf den Ring sind Firmengeheimnis. Die derzeit größten Hersteller von PBP sind die Fa. Hancock und die Fa. Edwards. Die Produkte dieser beiden Firmen sind in Bezug auf Funktion und Haltbarkeit sowohl in vitro- als auch in vivo - Untersuchungen vergleichbar (33,43,121). Die KBP, die für die in vitro- und in vivo-Versuchsreihe Verwendung fanden, wurden in enger Zusammenarbeit mit der Fa. Hancock Laboratories gefertigt, sowie nach dem Standardverfahren dieser Firma konserviert und gelagert.

6.4. In vitro-Versuche

Ein wichtiger Schritt sowohl bei der Entwicklung, als auch als ständige Qualitätskontrolle von mechanischen oder biologischen Herzklappen stellt ihre Erprobung unter Laborbedingungen dar. Von verschiedenen Autoren wurden dazu zahlreiche Testverfahren beschrieben, mit dem Ziel, die besonderen Anforderungen einer Klappenprothese im Bezug auf:

- Kompatibilität gegenüber dem Empfänger,
- leichte Implantation,
- gute haemodynamische Eigenschaften,
- geringe Stenoserate,
- geringe Haemolyserate,
- minimales Regurgitationsvolumen

durch in vitro-Versuche zu untersuchen (49,57,55,59, 136,137,139,144,146).

Eine zentrale Rolle in der in vitro-Erprobung spielen dabei Pulsduplikatoren. Diese sind im Aufbau gleich, im Detail weisen jedoch die verschiedenen Modelle Unterschiede auf.

Zwischen 1978 und 1982 beschrieb Gabbay einen Pulsduplikator, bei dem das Schlagvolumen zwischen 30 und 100 ml variiert werden konnte. Die Schlagfrequenz betrug dabei zwischen 60 und 125 Schläge pro Minute. Es wurden maximale Flußraten von 45 l/min erreicht. Die EÖF der getesteten Herzklappe wurde über den mittleren transvalvulären Druckgradienten errechnet (54,55,59). Dadurch war es möglich, verschiedene Klappenmodelle unter standardisierten Bedingungen bei verschiedenen Flußraten vergleichend zu testen.

Diese Versuchsanordnung erlaubt es auch, die Klappen bei Flußraten über längere Zeit zu testen, wie sie im Menschen nur unter extremen Bedingungen und dann nur sehr kurze Zeit vorkommen.

Gabbay beschreibt in diesem Zusammenhang Spitzenflußraten von mehr als 47 l/min (59). Gleichzeitig ist es möglich, in einem Pulsduplikator verschiedene Klappendurchmesser eines Modells bei den jeweiligen standardisierten Flußraten zu vergleichen.

Einfacher und genauer als bei in vivo- Versuchen ist auch die Bestimmung der Klappenöffnungsfläche, sowie der dazugehörigen Klappenkinetik. Gabbay berechnete die effektive Klappenöffnungsfläche (EÖF) mit Hilfe der Gorlin Formel, er ordnete dazu zu jedem Zeitpunkt des Flußes den jeweiligen Druckgradienten zu und berechnete daraus den Mittelwert, der dann als Grundlage für die EÖF einberechnet werden konnte(59).

Eine genauere Berechnung der EÖF erlaubte eine Methode, die von Walker 1979 beschrieben wurde. Er baute dazu einen Pulsduplikator der es ermöglichte, die Klappenöffnung mit Hilfe einer Schnellaufcamera, die 425 Bilder/sec. aufnehmen konnte zu erfassen. Aus den mit einem Computer digitalisierten Bildern wurde so die Klappenöffnungsfläche planimetrisch ermittelt und den mit Hilfe der Gorlin Formel berechneten EÖF gegenüber gestellt. Auf diese Weise konnte für jede Phase der Klappenöffnung ein Vergleich zwischen berechneter und beobachteter Klappenöffnungsfläche gewonnen werden. Walker fand dabei heraus, daß die berechneten mittleren EÖF in allen beobachteten Fällen größer waren, als die tatsächlich gemessenen Werte der Bildauswertung. Allerdings wurde für Klappenöffnungsflächen, die kleiner als 2,5 cm waren, eine gute Korrelation zwischen dem gemessenen und dem beobachteten Wert gefunden (139).

Ein weiterer Pulsduplikator wurde von John Wright entwickelt und zwischen 1977 und 1979 mehrfach beschrieben (144,146). Er goß dazu die Herzbinnenräume eines durch Autopsie gewonnenen Herzens mit einer Silikonmasse aus und formte auf dieser

Basis das Modell seines Pulsduplikators. Nach Wright sollte dieses Konzept folgende Bedingungen erfüllen:

Die Flußcharakteristik im Pulsduplikator selbst sollte genau bekannt und analysiert werden; sie sollte dabei möglichst annähernd physiologischen Bedingungen gleich kommen.

Die räumliche Gestaltung des Pulsduplikators sollten annähernd denen eines menschlichen Herzens gleichen.

Während der Testphase sollten die Klappen keinen störenden und unphysiologischen Strömungen ausgesetzt sein.

Bei der Anordnung der zu testenden Klappen ist darauf zu achten, daß sie in etwa den gleichen Gravitationskräften ausgesetzt sind wie beim stehenden Menschen.

Die Messpunkte durften kein Strömungshindernis darstellen, die Messwerte sollten zudem direkt bestimmt werden.

Die Anordnung der Messpunkte und die Bestimmung der transvalvulären Druckgradienten und der Flußrate erfolgte nach einer Methode, die von Wright selbst entwickelt worden war (144).

Aus den aufgezeichneten Druckkurven wurde der mittlere transvalvuläre Druckgradient bestimmt, danach mit Hilfe der Gorlin Formel (66) bei einem Durchfluß von 300 ml/s und einem Schlagvolumen von 60,4 ml die EÖF berechnet.

Wir entschieden uns deshalb für den Pulsduplikator nach Wright, da hier eine genügend große Anzahl von Vergleichsuntersuchungen von PBP vorlagen, mit denen die KBP verglichen werden konnten.

Ein solcher Vergleich sollte nach Ubago (1980) bei derartigen Messungen immer durchgeführt werden, da sich die absolut errechneten Werte in- vivo nur selten bestätigen (136).

18 KBP mit Klappengrößen von 21 bis 27 mm Durchmesser konnten einem Test im Pulsduplikator unterzogen werden. Bei 16 dieser Prothesen errechneten wir größere EÖF als im Mittel für die derzeit beste PBP der Fa. Hancock (Hancock II) des jeweiligen Durchmessers. Lediglich bei zwei KBP wurden gleiche Werte wie beim Pendant der PBP gemessen.

Da die einzelnen Daten der PBP (Hancock II), die zur Berechnung der Mittelwerte dienten, von der Fa. Hancock nicht veröffentlicht worden waren, konnten aus statistischen Gründen keine Signifikanzen ermittelt werden.

Auffallend ist auch, daß bei 16 KBP bei allen Flußraten zwischen 100 und 350 ml/sec. niedrigere Δp gemessen werden konnten als bei den analogen PBP (siehe Abb. 8-11). Es kann daraus auf eine deutlich bessere Haemodynamik bei den KBP geschlossen werden. Vergleicht man die Mittelwerte der im Pulsduplikator berechneten EÖF, so ist diese bei den KBP durchschnittlich 17% größer als bei den PBP. Es muß dabei jedoch auch berücksichtigt werden, daß nur eine KBP mit 21 mm Durchmesser zur Verfügung stand.

Eine Vergrößerung der EÖF um mehr als 10% würde aber besonders bei kleinen Klappengrößen zu einer Reduktion der Δp und damit zu einer verbesserten postoperativen Lebensqualität des Empfängers führen.

6.5. In vivo Versuche

6.5.1. Auswahl der Versuchstiere

Bei der Auswahl der Versuchstiere gingen folgende Überlegungen voraus:

1. Es war für jedes Tier ein Langzeitversuch mit intermittierender, invasiver Diagnostik von ca. 10 Monaten geplant.
2. Die Tiere sollten in Bezug auf Gewicht und deren haemodynamischen Parametern mit denen junger Menschen vergleichbar sein, um adäquate pathologische Voraussetzungen zu schaffen.
3. Während des Beobachtungszeitraumes sollten die Tiere schnell wachsen, nur dadurch war es möglich, morphologische und haemodynamische Veränderungen festzustellen, wie sie nach Implantationen von Bioprothesen bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen (64,92,103,123) zu beobachten sind.

Junge Hunde kamen für diese spezifische Fragestellung nicht in Frage, da ihr Herz zu klein ist, um handelsübliche Bioprothesen aufnehmen zu können.

Bei größeren Hunden als Versuchstiere für den Herzklappenersatz mit einem Gewicht von 15 bis 30 kg besteht ausreichend Erfahrung. Allerdings verloren alle Teams in der peri- bzw. postoperativen Phase bis zu 50% der Tiere hauptsächlich an Blutungskomplikationen (47,83,111). Eine weitere Alternative stellten junge Kälber dar, die aufgrund ihrer Größe und Kreislauffunktion für den Herklappenersatz geeignet sind (19,20). Bei diesen Tieren kommt es jedoch bei längerer Operationsdauer zu pulmonalen Funktionsstörungen mit massiven Atelektasen

und Lungenödemen (48,127). Durch ein Absinken der maternalen Antikörper im Alter von 6 bis 12 Wochen ist bei Kälbern in diesem Alter auch ein vermehrtes Auftreten von Infektionskrankheiten zu beobachten (87). Bedingt durch die schnelle Gewichtszunahme sind die implantierten Klappen schon nach kurzer Zeit unzureichend dimensioniert, die Tiere im Verlauf von 10 Monaten nur noch unter großem Aufwand transportabel und einer invasiven Diagnostik zugänglich. Ein weiterer Faktor sind die hohen Anschaffungs- und Pflegekosten der Tiere.

Nur in wenigen Zentren, aber sehr erfolgreich, werden Schafe für herzchirurgische Experimente eingesetzt. Bereits 1953 und 1959 berichtete Borrie über die gelungene Korrektur von Vorhof- Septum- Defekten bei Schafen (23,24).

1967 implantierte ebenfalls Borrie erstmals Herzklappen aus biologischem Material in die A. pulmonalis von Schafen (27). Die Tiere lebten 5 bis 7 Monate unter normalen Bedingungen auf einer Farm, die Klappen wurden danach explantiert und morphologisch, sowie histologisch untersucht. In einer weiteren Veröffentlichung berichtet Borrie 1973 über die Implantation von pulmonalen Allografts in Tricuspidalposition bei Schafen. Die Herzklappen waren zuvor auf ein Gerüst aufgenäht worden. 3 von 11 operierten Tieren konnten länger als einen Monat, bis maximal 150 Tage beobachtet werden. Bei den Nachuntersuchungen fanden sich bei allen Implantaten schwere Taschenretraktionen mit Insuffizienzen, die Klappenringe waren jeweils vollständig von fibrinösem Narbengewebe überwachsen (28).

1982 berichtete Barnhart vom National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland, USA über die Implantation von 18 Bioprothesen bei jungen Schafen mit einem mittleren Lebendgewicht von 29 kg in Tricuspidalposition (5,7). Alle 18 Tiere überlebten die Operation im Mittel $5,4 \pm 0,2$ Monate.

Bei 10 Schafen konnten unmittelbar postoperativ und nach 5 Monaten vergleichende, haemodynamische Untersuchungen durchgeführt werden. Dabei konnten ähnliche haemodynamische Druckgradienten festgestellt werden, wie sie bei erkrankten Herzklappen von jungen Erwachsenen auftreten (5).

Die Vorteile dieses Versuchsmodells sieht Barnhart darin, daß Blutdruck, Herzfrequenz, HZV, sowie die intrakardialen Drücke von Schafen denen junger Menschen gleichen. Schafe sind zudem leicht zu halten, sie sind nicht aggressiv, postoperativ können die Tiere in einer Herde untergebracht werden und auf einer Wiese grasen. Der Kostenaufwand wird dadurch extrem gesenkt.

Bereits bei Schafen in einem Alter von 4 bis 5 Monaten können kardiopulmonale Eingriffe mit einer Herz- Lungen- Maschine durchgeführt werden.

Handelsübliche Bioprothesen lassen sich problemlos implantieren, die Technik ist ähnlich der, die bei Humaneingriffen durchgeführt wird. Bei Schafen stellen sich schon nach wenigen Monaten haemodynamische, morphologische und histologische Veränderungen der implantierten Klappen ein, wie sie beim Menschen- hier jedoch erst nach einem sehr viel längeren Zeitraum- beobachtet werden.

Für unsere vergleichende Versuchsreihe wählten wir deshalb junge, deutsche Merinoschafe, mit einem mittleren Operationsgewicht von $27,3 \pm 2,6$ kg (Schafe mit PBP), bzw. $26,6 \pm 3,1$ kg (Schafe mit KBP).

6.5.2. Operation

Um das intraoperative Risiko möglichst gering zu halten, entschlossen wir uns zu einer Implantation der Bioprothesen in Tricuspidalposition. Bei chirurgischen Eingriffen in Mitralposition am schlagenden Herzen wurde über vermehrte Luftembolien in das Cerebrum oder in die Koronararterien mit anschließendem, nicht mehr reanimierbarem Herzversagen berichtet. 1983 gibt Gallo eine Operationsmortalität bei Mitralklappenimplantation an Schafen von 22,2% an, bei Tricuspidalklappenersatz war die perioperative Letalität mit 18,1% geringfügig niedriger (62). Alle Operationen wurden am schlagenden Herzen durchgeführt.

Jones et al. führten 55 Mitralklappenimplantationen bei jungen Schafen durch (82). Die Herzen wurden dazu mit einer kardioplegischen Lösung stillgelegt und anschließend reanimiert.

Im perioperativen Verlauf verstarben dabei 20 Tiere, innerhalb von 5 Monaten weitere 18 hauptsächlich an Implantatversagen, sowie an Protheseninfektionen. Lediglich 17 Schafe konnten im Mittel $4,6 \pm 0,7$ Monate postoperativ haemodynamisch ausgewertet werden.

Bei weiteren 44 Tieren nach Tricuspidalklappenimplantation am schlagenden Herzen verstarben lediglich zwei Tiere intraoperativ, weitere 8 innerhalb der ersten 5 Monate.

34 Schafe konnten nach $4,9 \pm 1,7$ Monaten haemodynamisch nachuntersucht werden. Die Langzeitergebnisse nach Tricuspidalklappenersatz waren somit deutlich besser als nach Mitralklappenersatz. Bei beiden Kollektiven waren dabei die gleichen haemodynamischen sowie morphologischen Veränderungen an den implantierten Klappen festgestellt worden. Das Klappengewebe war degeneriert; Taschenretraktionen mit Stenosen

und Einwachsen von fibrinösem Narbengewebe waren zu beobachten.

Es resultierten daraus hohe transvalvuläre Druckgradienten, verbunden mit einer Abnahme der Klappenöffnungsflächen. In Tricuspidalposition waren die Kalkeinlagerungen am Klappenring, sowie im Klappengewebe selbst jedoch wesentlich stärker ausgeprägt als nach Mitralklappenersatz (82).

Eine Langzeitstudie von Bioprothesen kann in Tricuspidalposition bei jungen, wachsenden Schafen als Versuchsmodell bezeichnet werden, bei dem mit vergleichbar geringem Aufwand und bereits nach wenigen Monaten die gleichen klinischen, haemodynamischen und morphologischen Veränderungen an den implantierten Klappen auftreten, wie bei Kindern oder jugendlichen Erwachsenen.

Neben dem einen Schaf, das wir intraoperativ an einem Herzblock verloren, verstarben 3 weitere Tiere während des 1.postoperativen Monats.

Ein Schaf erlag einem Parasitenbefall der Lunge mit peribronchialen Infiltrationen, bei zwei Tieren führte eine bakterielle Endokarditis zum vorzeitigen Tod.

Alle weiteren Schafe überlebten den angestrebten Beobachtungszeitraum von 10 Monaten und konnten den haemodynamischen Kontrolluntersuchungen 2,6 und 9 Monate postoperativ unterzogen werden.

In der Literatur gibt es derzeit keine vergleichbaren Angaben über derart lange Überlebenszeiten bei Schafen nach Tricuspidalklappenimplantationen. Erwähnt sei hier auch noch, daß ein Schaf mit einer KBP im Beobachtungszeitraum ein gesundes Lamm zur Welt brachte.

6.5.3. Postoperative Kontrolluntersuchungen

Zur Zeit liegen vergleichende, haemodynamische Untersuchungen nach Implantation von Bioprothesen in Tricuspidalposition bei Schafen lediglich aus dem National Institute of Health in Bethesda, Maryland, USA vor (2,5,7,82). Die Untersuchungen wurden dabei jeweils intraoperativ nach der Klappenimplantation, sowie am Ende des Beobachtungszeitraumes vor der Explantation der Prothese durchgeführt. HZV sowie Δp wurden nach dem Thermodilutionsverfahren mit einem Einschwemmkatheter bestimmt. Die Berechnung der EÖF erfolgte mit Hilfe der Gorlin Formel (66).

Nach der Implantation von 7 PBP und 7 Rinderperikardklappen (RPK) fand Barnhart (1982) $5,4 \pm 0,2$ Monate postoperativ keine haemodynamischen Veränderungen der Ausgangswerte.

Die mittleren Δp betrugen $4,7 \pm 0,8$ mmHg bei OP bzw. $4,9 \pm 0,9$ mmHg vor Explantation (7). Einen Anstieg des Δp bei 44% der operierten Tiere $4,9 \pm 1,7$ Monate postoperativ konnte Jones (1982) feststellen. Er untersuchte dazu 34 Schafe, denen er zuvor eine PBP in Tricuspidalposition implantiert hatte. Bei 62% der Schafe war zudem eine Verminderung der EÖF zu berechnen (82). 1984 berichtete Arbustini über die vergleichende Studie von 6 Hancock Bioprothesen, mit 7 Bioprothesen des gleichen Herstellers, die mit einem Antikalzifizierungsfaktors vorbehandelt waren. Der Außendurchmesser betrug bei allen Prothesen 25 mm.

5 Monate postoperativ war das mittlere Δp bei den vorbehandelten Klappen mit $3,5 \pm 0,8$ mmHg niedriger als bei den Standardprothesen mit $4,7 \pm 0,7$ mmHg. Die niedrigeren Druckgradienten hatten jedoch keinen Einfluß auf die EÖF, die mit $1,4 \pm 0,3$ cm² vs. $1,4 \pm 0,1$ cm² angegeben wurden (2).

Die vergleichbaren haemodynamischen Kontrolluntersuchungen zwischen den KBP und den PBP führten wir in unserer Versuchsanordnung 2,6 und 9 Monate postoperativ durch. Die Entwicklung der Tiere war nach der Klappenimplantation gleich, die postoperative Betreuung standardisiert, ein unterschiedliches Wachstum bzw. Gewichtsentwicklung war nicht festzustellen. Um eine Gefährdung der Tiere z.B. durch Intubation oder Narkose zu vermeiden, erfolgten die Messungen bei wachem Zustand der Schafe unter Spontanatmung. Die exakte Bestimmung der transvalvulären Druckgradienten gelang durch die simultane Aufzeichnung der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Druckkurven, die auf einen gemeinsamen Nullpunkt abgeiecht wurden und so eine planimetrische Auswertung erlaubten. Das HZV wurde nach dem Thermodilutionsverfahren bestimmt, die EÖF mit Hilfe der Gorlin Formel (66) berechnet. Beide Methoden sind anerkannt und standardisiert. Nach Yellin (1980) sind Abweichungen von 10% wie sie etwa durch niedrige HZV, langsame Herzfrequenzen oder durch hohe Füllungsdrucke zustande kommen bei vergleichbaren Studien für die Klinik akzeptabel. Exakte Messungen durch direkte Bestimmung der transvalvulären Flußrate durch Implantation von elektromagnetischen Flußkörpern sind nur am offenen Thorax möglich und somit für Langzeitversuche ungeeignet (148).

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 9 Monaten bestanden in beiden Kontrollgruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Herzfrequenz, diastolischer Füllungsperiode, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen. Bei den KBP war der transvalvuläre Blutfluß (TVF) 2 Monate postoperativ signifikant besser als

bei handelsüblichen PBP. Die Δp liegen zu diesem Zeitpunkt noch bei allen Prothesen im Normbereich und entsprechen den angegebenen Werten anderer Autoren. Signifikant waren auch die größeren EÖF bei den KBP 2 Monate postoperativ. Da sich letztlich die Klappenöffnungsfläche aus dem Quotienten von TVF und Δp errechnet, kann daraus geschlossen werden, daß die größeren EÖF der KBP aus den niedrigeren transvalvulären Druckgradienten bzw. Flüssen resultieren. Die Ergebnisse entsprechen darin den aus den in- vitro Tests gewonnenen Erkenntnissen.

Selbst nach 6 Monaten konnten für 4 von 7 KBP noch EÖF von über $2,5 \text{ cm}^2$ errechnet werden, während keine PBP zu diesem Zeitpunkt einen Wert für diesen Parameter von 2 cm^2 erreichte. Der Unterschied war jedoch nicht mehr signifikant. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß bereits bei zwei KBP ein deutlicher Funktionsverlust zu beobachten war. Bei diesen Klappen bestand ein Abfall des TVF von je 286 ml/sec auf 165 bzw. 207 ml/sec , verbunden mit einem Anstieg des Δp von 5 bzw. 6 mmHg auf jeweils 9 mmHg (Tab. 8 und 9). Die EÖF reduzierten sich dadurch von $2,88$ bzw. $2,62 \text{ cm}^2$ auf $1,24$ bzw. $1,55 \text{ cm}^2$. Zusätzlich konnten für die PBP etwas bessere Werte als 2 Monate postoperativ errechnet werden, wobei nur bei einer Klappe ein Anstieg des Δp auf 9 mmHg zu beobachten war.

Neun Monate postoperativ war bereits bei nahezu allen implantierten Bioprothesen ein deutlicher Funktionsverlust zu verzeichnen. Erstmals sind die transvalvulären Druckgradienten bei den KBP signifikant höher als bei den PBP. Bei einem Schaf mit einer PBP war jedoch bei dieser Untersuchung die Herzleistung mit einem HZV von 1890 ml/min

stark vermindert. Dadurch betrug der TVF bei diesem Tier lediglich 48,7 ml/sec, der transvalvuläre Druckgradient wurde dadurch falsch niedrig, die Folge davon war die gruppenunterschiedliche Signifikanz. Auch die geringe EÖF von nur 0,54 cm² muß als Resultat des Herzversagens gesehen werden. Ausgesprochen gut war dagegen der makroskopische Befund der explantierten Klappe.

Die postoperativen, invasiven Kontrolluntersuchungen bestätigen somit die Ergebnisse aus den Pulsduplikatorversuchen. Die KBP besitzen eine ausgezeichnete haemodynamische Funktion, die auch zwei Monate nach Implantation beim heranwachsenden Schaf nachgewiesen werden kann. TVF und EÖF entsprechen zu diesem Zeitpunkt den Ausgangswerten gesunder Tiere. Handelsübliche PBP können diesen Standard von Anfang an nicht halten.

6 Monate postoperativ zeigen jedoch einige KBP Funktionseinschränkungen durch Klappendegenerationen, wie sie bei gleichartigen Versuchsmodellen bereits von anderen Autoren beschrieben wurden (5,6,7,82).

Eine postoperative Kontrolluntersuchung nach 9 Monaten muß bei diesem Modell wohl als generell zu lang angesehen werden, als daß nach dieser Zeitspanne noch einwandfreie Klappenfunktionen erwartet werden können.

7. Literatur

1. Angell W.W., A. B. Iben , R. Gianelly:
Aortic homografts for mitral valve replacement.
Circulation 39 Suppl I (1969),I-193
2. Arbustini E., M.Jones, R.D.Moses, E.E.Eidbo, R.J.Carroll,
V.J.Ferrans:
Modification by the Hancock T 6 process of calcification
of bioprosthetic cardiac valves implanted in sheep.
Am.J.Cardiol. 53 (1984) 1388
3. Bailey C.P., R.P.Clover, T.J.O'Neil:
The surgery of mitral stenosis.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 19 (1950) 16
4. Bailly P., M.Sauer, P.Vouche, B. Peycelon, M.Marchand,
D.Fournial, C.de Riberolles, J.Y.Nereux:
Experience of four surgical centres with Hancock
pericardial valve.
Int.Symp.Cardiac Bioprostheses, London, 1985
5. Barnhart G.R., M.Jones, T.Ishihara, A.M.Chavez,
D.M.Rose, V.J.Ferrans:
Failure of porcine aortic and bovine pericardial
prosthetic valves: An experimental investigation
in young sheep.
Circulation 66 Suppl. I (1982) I-150
6. Barnhart G.R., T.Ishihara, V.J.Ferrans, M.Jones,
C.L.McIntosh, W.C.Roberts:
Intracuspal hematomas in bioprosthetic valves:
Pathologic findings and clinical implications.
Circulation 66 Suppl. I (1982) I-167

7. Barnhart G.R., M.Jones, T.Ishihara, A.M.Chavez,
D.M.Rose, V.J.Ferrans:
Bioprosthetic valvular failure. Clinical and path-
ological observations in an experimental animal
model.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 83 (1982) 618
8. Barnhorst D.A., H.A.Oxman, D.C.Connolly, J.R.Pluth,
G.K.Danielson, R.B.Wallace, D.C.McGoon:
Long-term follow-up of isolated replacement of
the aortic or mitral valve with the Starr-Edwards
prosthesis
Am.J.Cardiol. 35 (1975) 228
9. Barratt-Boyes B.G.:
Homograft aortic valve replacement in aortic in-
competence and stenosis.
Thorax 19 (1964) 133
10. Bellhouse B.J., F.H.Bellhouse:
Fluid mechanic performance of five prosthetic
mitral valves. In: The Mitral Valve (Hrsg.: D.
Kalmanson). Arnold, London, 1976
11. Binet J.P., C.G.Duran, A. Carpentier, J.Lauglois:
Heterologous aortic valve transplantation.
Lancet 2 (1965) 1275
12. Binet J.P., A.Carpentier, J.Lauglois:
Clinical use of heterografts for replacement of
the aortic valve.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 54 (1967) 438
13. Björk V.O.:
A new tilting disc valve prosthesis.
Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 3 (1969) 1

14. Björk V.O.:
Disc wear in the Björk-Shiley tilting disc valve.
Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 5 (1971) 87
15. Björk V.O.:
Delrin as implant material for disc occluders.
Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 6 (1972) 103
16. Björk V.O., A.Henze, A.Holmgren:
Central hemodynamics at rest and during exercise
before and after aortic valve replacement with
the Björk-Shiley tilting disc valve in patients
with isolated aortic stenosis.
Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 7 (1973) 111
17. Björk V.O., A.Henze:
The years experience with the Björk-Shiley tilting
disc valve.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 78 (1979) 331
18. Block G., P.R.Vouhe, H.Poulain, P.Menu, J.P.Cachera,
P.Aubry, D.Y.Loisauc, J.J.Galey:
Mid- and long-term evaluation of porcine bioprosthetic
valves: A 6-year experience. In: Cardiac Bioprostheses
(Hrsg.: L.H.Cohn, V.Gallucci).
Yorke Medical Books, New York C., (1982) 70
19. Blundel P.E., D.C.McGoon:
Fate of the Starr-Edwards ball valve in the aortic
area of calves.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 48 (1964) 704
20. Bonchek L.I., N.S. Braunwald:
Thrombus-resistant rigid prosthetic heart valves
covered with porous synthetic fabric.
Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs 13 (1967) 101.

21. Bonchek L.I., A. Starr:
A Ball valve prostheses: Current appraisal of
late results.
Am.J.Cardiol. 35 (1975) 843
22. Borkon A.M., Ch.McIntosh, M.Jones,
L.C.Lipson, K.M.Kent, A.G.Morrow:
Hemodynamic function of the Hancock standard
orifice aortic valve bioprotheses.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 82 (1981) 601
23. Borrie J.:
Closure of experience atrial septal defects with
a special clamp.
Proc.Univ.Otaga Med.School 31 (1953) 31
24. Borrie J.:
Closure of experimental atrial septal defects in
sheep with a special atrial ring clamp.
J.Thorac.Surg. 29 (1955) 426
25. Borrie J., R.M.Mitchell:
The sheep as an experimental animal in surgical
science.
Brit.J.Surg. 47 (1960) 435
26. Borrie J., I.Lichter, W.N.Miller:
Experimental heart surgery in sheep.Alternating-
and direct-current defibrillation.
J.Surg.Res. 7 (1967) 560
27. Borrie J., G.L.Hill:
Aortic valve allografts in sheep.
Thorax 23 (1968) 230
28. Borrie J., N.R.Redshaw:
Stented pulmonary valve Allografts as tricuspid
valve substitutes in sheep.
Thorax 28 (1973) 102

29. Braunwald N.M., L.I.Bonchek:
Prevention of thrombus formation on rigid prosthetic heart valves by ingrowth of autogenous tissue.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 54 (1967) 630
30. Brehms neue Tierenzyklopädie Säugetiere 4
Prisma Verlag (1981) 252
31. Bristow J.D., E.L.Kremkau:
Hemodynamic changes after valve replacement with Starr-Edwards prosthesis.
Am.J.Cardiol. 35 (1975) 716
32. Carpentier A., G.Lemaigre, L.Robert, S.Carpentier, CH.Dubost:
Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 58 (1969) 467
33. Clark R.E., W.M.Swanson, J.L.Kardos, R.W. Hagen, R.A.Beauchamp:
Durability of prosthetic heart valves.
Ann.Thorac.Surg. 26 (1978) 323
34. Cohn L.H., G.H.Mudge, F.Pratter, J.J.Collins:
Five to eight years follow-up of patients undergoing porcine heart valve replacement.
New Engl.J.Med. 304 (1981) 258
35. Cooley D.A., K.D.Bloodwell,
J.E. Okies, D.L.Bricker, G.L.Hallmann, A.C.Beal, M.E.DeBakey:
Long-term results after cardiac valve replacement: Clinical experience with 2098 patients. In: Prosthetic heart valves (ed.):
L.A.Breuer, Thomas, Springfield (1969)

36. Cooley D.E.:
Results with the Björk-Shiley tilting disc and
Ionescu-Shiley bioprosthesis.
Tex.Heart Inst.J. 9 (1982) 467
37. Cooley D.A., G.H.Mudge, F.Pratter, J.J.Collins:
Five to eight years follow-up of patients
undergoing porcine heart valve replacement.
New Engl.J.Med. (1981) 258
38. Copeland J.G., R.B.Griepp,
E.B.Stinson, N.E.Shumway:
Long term follow-up after isolated aortic
valve replacement.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 74 (1977) 875
39. Cutler E.C., S.A.Levine:
Cardiotomy and valvulotomy for mitral stenosis.
Boston Med.Surg.J. 188 (1923) 1023
40. Daenen W., A.Nevelsteen, P.V.Canwelaent:
Nine years experience with the Björk-Shiley prosthetic-
valve: early and late results of 932 valve replacements.
Ann.Thorac.Surg. 35 (1983) 651
41. Dale J., A.D.Aasen, F.Resch, B.Sembs, K.Stadskleiv,
P.Lilleaasen:
Mitral disc valve implantation in the dog:Early
and late valve thrombosis and its prevention.
Eur.Surg.Res. 15 (1983) 18
42. Dalichau H., H.Lübbing, A.Hannekemmm, H.G.Borst:
Thromboembolieraten verschiedener Herzklappenpo-
thesen mit und ohne Antikoagulation.
Z.Kardiolog.Suppl.3 (1976) 36

43. David T.E.:
Hancock II aortic bioprostheses: Hemodynamic assessment and comparative studies.
Trademark Extracorporeal (1984) 201
44. Deloche A., P.Perier; H.Bourazak, S. Chanvand:
A 14 year experience with valvular bioprostheses.
Valve survival and patient survival. In:
Cardiac bioprostheses (Hrsg.: L.H.Cohn, V.Gallucci)
Yorke Medical Books, New York, (1982)
45. Donawick W.J., J.Airemath, A.E.Baul:
Anesthesia, ventilation and experimental thoracotomy in the calf.
Am.J.Vet.Res. 30 (1969) 533
46. Duran C.G., A.J.Gunning:
Heterologous aortic valve transplantation in the dog.
Lancet 2 (1965) 114
47. Duran C.M.G., J.Gallo, B.Reitz, J.M.Revuelta, A.Ochsteco:
A thousand porcine bioprostheses revisited. Do they conform with the expected pattern. In: Cardiac Bioprostheses (Hrsg.: L.H.Cohn, V.Gallucci).
Yorke Medical Books, New York C. (1982) 35
48. Emery R.W, D.M.Nicoloff:
St.Jude medical cardiac valve prostheses. In vitro studies.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 15 (1979) 269
49. Engelmann M.S., S.E.Moskowitz, J.B.Borman:
Computer simulation: a diagnostic method in comparative studies of valve prostheses.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 79 (1980) 402

50. Fiddler G.J., L.M.Gerhis, D.R.Walker, O.Scott,
G.J.Williams:
Calcification of glutaraldehyde-preserved porcine
and bovine xenograft valves in young children.
Ann.Thorac.Surg.35 (1983) 257

51. Firth H.J., J.H.Calaby:
Kangaroos.
Hurst London, Humanities Pr. New York (1969)

52. Forman R., B.J.Gersh, R.Fraser, W.Beck:
Hemodynamic assessment of Lillehei-Kaster tilting
disc aortic and mitral prostheses.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 75 (1978) 595

53. Fournial G., M.Sauer, M.Bernies, E.Purrat, M.Fauvel,
J.Marco, P.Bernadet:
Re-operation after Hancock pericardial valve replacement.
Int.Symp.Cardiac Bioprostheses, London, (1985)

54. Gabbay S., D.M.McQueen, E.L.Yellin, R.M.Becker,
R.W.M.Frater:
In vitro hydrodynamic comparsion of mitral valve
prostheses at high flow rates.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 76 (1978) 771

55. Gabbay S., D.M.McQueen, E.L.Yellin, R.W.M.Frater:
In vitro hydrodynamic comparsion of mitral valve
bioprosthesis.
Circulation 60 Suppl. I (1979) I-62.

56. Gabbay S. E.L.Yellin, W.H.Frushman, R.W.M.Frater:
In vitro hydrodynamic comparison of St.Jude, Björk-
Shiley and Hall-Kaster valves.
Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs 26 (1980) 231

57. Gabbay S., J.Strom, E.L.Yellin, R.W.M.Frater:
Comparson of rigid and flexible pulse duplicatory
chamber for testing of heart valves (abstract)
AAM/16th. Annual meeting May 10-13 (1981) Washington
D.C.

58. Gabbay S.; S.M.Factor, J.Strom, R.Becker, R.W.M.
Frater:
Sudden death due to cuspal dehiscence of the Ionescu-
Shiley valve in mitral position.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 84 (1982) 313

59. Gabbay S. R.W.M.Frater:
In vitro comparson of the new generation of mitral
bioprosthetic valves.
Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs 28 (1982) 143

60. Gabbay S., U.Bortolotti, F.Wassermann, S.M.Factor,
J.Strom, R.W.M.Frater:
Fatigue-induced failure of the Ionescu-Shiley
pericardial xenograft in the mitral position.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 87 (1984) 836

61. Gallo I., B.Ruiz, C.M.G.Duran:
Five to eight years follow-up of patients with
the hancock cardiac bioprosthesis.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 86 (1983) 897

62. Gallo I. R.W.M.Frater:
Experimental atrioventricular bioprosthetic valve
insertion: A simple and successful technique.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 31 (1983) 288

63. Gallucci V., U.Bortolotti, A.Milano, A.Mazzucco,
C.Valfre, F.Guerra, G.Thime:
The Hancock porcine valve 15 years later. Analysis
of 575 patients.
Int.Symp.Cardiac Bioprostheses, London, (1985)

64. Geha A.S., H.Laks, H.C.Stausel jr., M.J.Bruckley, W.C.Roberts
Late failure of porcine valve heterografts in
children.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 78 (1979) 351

65. Gibbon J.H.:
Application of a mechanical heart and lung apparatus
to cardiac surgery.
Minn.Med. 37 (1954) 171

66. Gorlin R., S.G.Gorlin:
Hydraulic formula for calculation of the area
of the stenotic mitral valve, other cardiac valves
and central circulatory shunts.
Am.Heart J. 41 (1951) 1

67. Hacker R.W.:
Thrombose und Embolierisiken nach Mitralklappen-
operationen.
Thoraxchir. 21 (1972) 464

68. Hannah H., R.L.Reis:
Current status of porcine heterograft prostheses:
A 5-year appraisal.
Circulation 52 Suppl. II (1975) II-30

69. Harken D.E., P.F.Ware, L.R.Normann:
The surgical treatment of mitral stenosis.
New Engl.J.Med. 239 (1948) 801

70. Harken D.E., H.S.Soroff, W.J.Taylor, A.A.Leferine,
S.K.Supka, S.Lanzer:
Partial and complete prosthesis in aortic in-
sufficiency.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 40 (1960) 744

71. Hellberg K., W.Ruschewski, E.R.de Vivie:
Early stenosis and calcification of glutaraldehyde-
preserved porcine xenografts in children.
Thorac.Cardiovasc.Surg. 29 (1981) 369

72. Hetzer R., T.Topalidis, H.G.Borst:
Thromboembolism and anticoagulation after iso-
lated mitral valve replacement with porcine hetero-
grafts. In: Cardiac Bioprotheses (Hrsg: L.H.Cohn,
V.Galluci).
Yorke Medical Books, New York c., (1982) 172

73. Herr R.H., A.Starr, W.L.Pierce:
Aortic valve replacement: a review of six years
experience with a caged ball valve prosthesis.
Am.Thorac.Surg. 6 (1968) 199

74. Hinne M., S.Sevitt, D.F.Thomas:
Venous thrombosis and pulmonary embolism.
Harward Press, Cambridge (1970) 455

75. Horstkotte D., K.Haerten, J.A.Herzer, F.Loogen,
R.Scheibling, H.D.Schulte:
Five year results after randomized mitral valve
replacemant with Björk-Shiley, Lillehei-Kaster
and Starr-Edwards prostheses.
Thorac.Cardiovasc.Surg. 31 (1983) 206

76. Horstkotte D., K.Haerten, R.Körfer, P.Spiller,
T.Budde, W.Bircks, F.Loogen:
Hämodynamische Ruhe- und Belastungsuntersuchungen
nach Implantation verschiedener Aortenklappen-
prothesen.
Z.Kardiol. 72 (1983) 429

77. Hufnagel C.A.:
Aortic plastic valvular prosthesis.
Bull.Georgetown Univ.Med.Center 4 (1951) 128

78. Hughs R.K., J.C.Carey:
Experience with the Kay-Shiley mitral valve. In:
Brewer LA III (ed.) Prothetik Heart valves.
Charles C.Thomas, Springfield, III. (1969) 587
79. Huhmann W., P.Lichtlein, A.F.Richards, M.Yacoub,
H.G.Borst:
Hämodynamischer Vergleich von Starr-Edwards-,
Lillehei-Kaster- und Homograft-Klappen in Mitral-
position.
Z.Kardiol. 67 (1978) 667
80. Ionescu M.I., D.R.Smith, T.W.Sutherland, G.H.Wooler:
Heart valve replacement with aortic heterografts.
Ann.Thorac.Surg. 13 (1972) 1
81. Johnson A., S.Thomson, W.V.Vieweg, P.Daily, J.Oury,
K.Peterson:
Evaluation of the vivo function of the Hancock
porcine xenograft in the aortic position.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 75 (1978) 599
82. Jones M., G.R.Barnhart, A.M.Chavez, G.K.Jett,
D.M.Rose, T.Ishihara, V.J.Ferrans:
Experimental evaluation of bioprosthetic valves
implanted in sheep. In: Cardiac Bioprostheses
(Hrsg: I.H.Cohn, V.Gallucci).
Yorke Medical Books, New York C., (1982) 275
83. Jones R.D., M.Akao, F.S.Cross:
Bacteremia and thrombus accumulation on prosthetic
heart valves in the dog.
J.Surg.Res. 9 (1969) 335
84. Kalmar P., G.Rodewald, H.Voss, K.W.Westermann,
P.Wiede:
Spätresultate nach Mitralklappenersatz durch Björk-
Shiley-Prothesen.
Herz 2 (1977) 314

85. Karp R.R., R.J.Cyrus, E.H.Blackstone:
The Björk-Shiley valve.
J.Thorac.Cardiovasc Surg 81 (1981) 602
86. Kay E.B.:
Thromboembolism on mitral valve prosthesis.
Ann.Thorac.Surg. 18 (1974) 110
87. Kemkes B.M.:
Funktioneller Herzersatz mit künstlichen Blut-
pumpen.
München Med.Hab.Schr. (1983)
88. Kirklin J.W.:
The replacement of cardiac valves.
New Engl.J.Med. 304 (1981) 291
89. Klövekorn W.P., E.Struck, K.Holper, H.Meisner,
F.Sebening:
Causes of valve failure and indications for re-
operation after bioprosthetic cardiac valve replacement
In: Cardiac Bioprostheses (Hrsg.: L.H.Cohn, V.Gallucci).
Yorke Medical Books, New York C. (1982) 530
90. Kloster F.E., R.H.Herr, A.Starr:
Hemodynamik evaluation of cloth.Covered Starr-
Edwards valve prosthesis.
Circulation 39/40 Suppl I. (1969)I-119
91. Knaurs -Großes Lexikon der Tiere von A-Z.
Droemer Knaurs Verlag (1981) 283
92. Kutsche L.M.; P.E.Oyer, N.E.Shumway, D.Baum:
An important complication of hancock mitral valve
replacement in children.
Circulation 60 Suppl. I (1979) I-98

93. Levine F.H., M.J.Buckley, W.G.Austen:
Hemodynamic evaluation of the Hancock modified
orifice bioprosthesis in the aortic position.
Circulation 58 Suppl. I (1978) I-33
94. Lillehei C.W., R.L.Kaster, M.Caleman:
Heart valve replacement with Lillehei-Kaster
pivoting disc prosthesis.
NY State J.Med 75 (1974) 1426
95. Lillehei C.W.:
Worldwide experience with the St. Jude medical
valve prosthesis: dimical and hemodynamic results.
Contemp.Surg. 20 (1982) 17
96. Lipson L.C., K.M.Kent, D.R.Rosing, R.O.Bonow,
C.L.McIntosh, J.Condit, S.E.Epstein, A.g.Morrow:
Long-term hemodynamic assessment of the porcine
heterografts in the mitral position.
Circulation 64 (1981) 397
97. Magilligan D.J., J.W.Lewis, F.M.Jara, W.M.Lee,
M.Alam, J.M.Riddle, P.D.Stein:
Spontaneous degeneration of porcine bioprosthetic
valves.
Ann.Thorac.Surg 30 (1980) 259
98. McAlpine W.:
Heart and coronary arteries. An anatomical atlas
for clinical diagnosis, radiological investigation
and surgical treatment.
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York, (1975)
26
99. McHenry M.M., E.A.Semloff, T.B.Davey, B.Kaufmann,
W.Y.Fong:
Hemodynamic results with full-flow orifice pros-
thetic valves.
Circulation 36 Suppl. I (1967) I-24

100. Meisner H., N.Mayr, P.Schmidt-Habelmann, E.Struck,
F.Sebening:
Die Chirurgie der erworbenen Herzklappenfehler.
Perimed, Erlangen (1981)
101. Messmer B.J., J.E.Okies, G.L.Hallmann:
Aortic valve replacement: two years experience
with the Björk-Shiley tilting-disc prostheses.
Surgery 72 (1972) 772
102. Mercer J.L., M.Benedicty, H.T.Bahnsen:
The geometry and the construction of the aortic
leaflet.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 65 (1973) 511
103. Miller D.C., E.B.Stinson, P.E.Oyer, M.E.Billingham,
P.T.Pitlick, B.A.Reith, S.W.Jamieson, W.A.Baum-
gartner, N.E.Shumway:
The durability of porcine xenograft valves and
conduits in children.
Circulation 66 Suppl. I (1982) I-172
104. Minale C., P.Bardos, N.B.Bourg, B.J.Messmer:
Early and late results of porcine bioprostheses
versus mechanical prostheses in aortic and mitral
positions. In: Cardiac Bioprostheses (Hrsg.: L.H.Cohn,
V.Gallucci).
Yorke Medical Books, New York C. (1982) 159
105. Mittmann M.:
HZV-Messung durch Thermodilution.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 47 (1983)
156

106. Morris D.C., S.B.King III, J.S.Douglas jr.,
C.W.Wickliffe, E.L.Jones:
Hemodynamic results of aortic valvular replacement with the porcine xenograft valve.
Circulation 56 (1977) 841
107. Morse D., R.M.Steiner:
Cardiac valve identification atlas and guide in:
Guide to prosthetic cardiac valves. Hrsg. D. Morse,
R. Steiner, J. Fernandez Springer Verlag, New
York, (1985) 257
108. Murray G.:
Homologous aortic valve segment transplant as
surgical treatment for aortic and mitral insufficiency.
Angiology 7 (1956) 466
109. O'Brian M.F., J.K.Clarebrough:
Heterografts aortic valve transplantation for
human valve disease.
Med.J.Austr. 2 (1966) 228
110. O'Brian M.F.:
Heterograft aortic valves.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 53 (1967) 392
111. Okamura K., J.Yuga, K.Kawazoe, N.Kitamura, E.Inamura,
H.Koyanagi, S.Konno:
A comparative study between glutaraldehyde-preserved
aortic and pulmonary heterograft valves in the
tricuspid position in dogs.
J.Cardiovasc.Surg. 17 (1976) 178
112. Oyer P.E., D.C.Miller, E.B.Stinson, B.A.Reitz,
R.J.Morenocabrol, N.E.Shumway:
Clinical durability of the hancock porcine bio-
prosthetic valve.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 80 (1980) 824

113. Paton B.C., J.H.K.Vogel, H.Ovary:
Follow-up results on the Kay-Shiley valve:
In: Brewer L.A. III (ed.) Prosthetic heart valves:
Charles C. Thomas, Springfield, III (1969) 598
114. Rahimtoola S.H.:
The problem of valve prosthesis-patient mismatch.
Circulation 58 (1978) 20
115. Reis A.L., D.L.Glancy, K.O'Brian:
Clinical and hemodynamik assessments of fabric-
covered Starr-Edwards prosthetic valves.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 59 (1970) 84
116. Richter H.A., J.Schoenmakers:
Das strömungsdynamische Verhalten künstlicher
Herzklappen in Mitralposition während experimen-
teller Pulsation.
Herz/Kreisl. 11 (1979) 267
117. Ross D.N.:
Homograft replacement of the aortic valve.
Lancet 2 (1962) 488
118. Ross J.A., A.G.Morrow, D.T.Mason:
Left ventricular function replacement of the aortic
valve, hemodynamic response to muscular exercise.
Circulation 33 (1966) 507
119. Ross D.N.:
Replacement of the aortic and mitral valves with
a pulmonary autograft.
Lancet 2 (1967) 956
120. Ross D.N.:
Biologic valves, their performances and prospects.
Circulation 45 (1972) 1259

121. Rothkopf M., T.Davidson, K.Lipscomb, K.Narahara,
L.Hillis, J.T.Willerson, A.Estrera, M.Platt, L.Mills:
Hemodynamic evaluation of the Carpentier-Edwards
bioprosthesis in the aortic position.
Am.J.Cardiol. 44 (1979) 209
122. Salomon N.W., P.P.Steele, B.C.Paton:
Thromboembolism after Ball valve replacement
of the mitral valve.
Am.Thorac.Surg. 19 (1975) 33
123. Sanders S.P., M.D.Freed, W.J.Norwood, A.R.Castaneda,
A.S.Nodas:
Early failure of porcine valves implanted in children.
Am.J.Cardiol. 45 (1980) 449
124. Sands M.P., E.A.Rittenhouse, H.Moliri, K.A.Merendino:
An anatomical comparison of human, pig, calf and
sheep aortic valves.
Am.Thorac.Surg. 8 (1969) 407
125. Schönbeck M., L.Egloff, J.Kugelmaier, M.Rothlein,
A.Senning, M.Turina:
Porcine bioprostheses versus mechanical valvular
substitutes: A retrospective comparative analysis.
In: Cardiac Bioprostheses (Hrsg.: L.H.Cohn, V.
Gallucci)
Yorke Medical Books, New York C. (1982) 192
126. Sigwart W. H.Schmitt, M.Gleichmann:
In vivo evaluations of the Lillehei-Kaster heart
valve prosthesis.
Am.Thorac.Surg. 22 (1976) 213
127. Singh M.P., R.L.Elliot, D.G.Melrose:
A Simple technique for experimental open
heart surgery in the calf.
Thorax 26 (1971) 103

128. Souttar G.S.:
The surgical treatment of mitral stenosis.
Brit.Med.J. 2 (1925) 603
129. Starek P.J.K., B.B.Wilcox, G.F.Murray:
Hemodynamic evaluation of the Lillehei-Kaster
pivoting disc valves in patients.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 71 (1976) 123
130. Starr.A., M.L.Edwards:
Mitral replacement: Clinical experience with a
ball valve prosthesis.
Ann.Thorac.Surg. 154 (1961) 726
131. Starr A., R.H.Herr, J.A.Wood:
Mitral replacement. Review of six year's experience.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 54 (1967) 333
132. Starr A., G.Grunckemeier, L.Lambert, J.E.Okies,
D.Thomas:
Mitral valve replacement: A ten-Year follow-up
of noncloth-covered vs. cloth covered caged-ball
prostheses.
Circulation 54 Suppl. III (1976) III-47
133. Starr A., G.Grunckemeier, L.E.Lambert, D.R.Thomas,
S.Sugimura, E.A.Lefrak:
Aortic valve replacement: A ten-Year follow-up
of noncloth-covered vs. cloth-covered caged-ball
prosthesis.
Circulation 56 Suppl. II (1977) II-133
134. Starr D.S., G.M.Lawrie, J.F.Howell:
Clinical experience with Smeloff-Cutter prosthesis:
A to 12 year follow-up.
Am.Thorac.Surg. 30 (1980) 448

135. Stewart G.N.:
The output of the heart.
Am.J.Physiol 22 (1897) 259
136. Ubago, Jose:
Hemodynamik factors that affects calculated orifice
areas in the mitral Hancock xenograft valve.
Circulation 61 (1980) 388
137. Van Steenhoven A.A., C.W.J.Verlean, P.C.Veenstra,
R.S.Uneman:
In vitro cinematographic analysis of behavior
of the aortic valve.
Am.Physical.Soc.p.H. (1981) 286
138. Wain W.H., P.J.Dury, D.N.Ross:
Aortic valve replacement with Starr Edwards valves
over 14 years.
Am.Thorac.Surg. 33 (1982) 563-569
139. Walker D.K., L.N.Scotten, R.T.Brownlee:
In vitro comparsion of observed and calculated
mitral valves areas.
140. Walker D.K., L.N.Scotten, R.T.Brownlee:
New generation tissue valves.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 88 (1984) 178
141. Walter P., F.Schwarz, H.Scheld, F.W.Hehrlein:
Eight year's of experience with the Björk-Shiley
tilling disc valve prosthesis in 833 patients.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 27 (1979) 178
142. Weingartner J., E.Kreuzer, C.Weinhold, B.Reichart,
D.Peters, E.Erdmann:
Hemodynamic evaluation of the hancock bovine peri-
cardial heart valve.
Z.Kardiol (1985) in press

143. Weinhold Ch., J.Schaff, B.Reichart, R.Charlesworth,
B.M.Kemkes:
Erste Untersuchungen der Aortenklappe bei Känguruhherzen.
Verlag Chemie, Col., Morhpo 61 (1983) 1
144. Wright J.T.M., M.C.Brown:
A method for measuring the mean pressure gradient
across prosthetic heart valves under in vitro
pulsatic flow conditions.
Med. Instrum. 11 (1977) 110
145. Wright J.T.M.:
In vitro comparison between the hydrodynamic characteristics
of the Hancock 250 (Modified Orifice) xenografts
and the Björk-Shiley aortic valve prostheses.
Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs 23 (1977) 89
146. Wright J.T.M.
Hydrodynamic evaluation of tissue valves.
In: Tissue Heart Valves (Hrsg: M.I.Ionescu).
Butterworth, Woburn (1979) 31
147. Wright J.T.M., C.Eberhardt, M.Gibbs, J.M.Meyers:
Hancock II- Status report.
Trademark Extracorporeal (1984) 189
148. Yellin'E.L., D.McQueen, S.Gabbay, J.A.Strom, R.M.Becker,
R.W.M.Frater:
Pressure - flow relations and energy losses across
prosthetic mitral valves: In vitro and in vivo
studies. In: Cardiac Dynamics (Hrsg.:J.Beam, A.C.Arntzenius,
E.L.Yellin).
Martinus Nijhoff Publishers, Den Haag-Boston-London
(1980) 509

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Klinner, Direktor der Herzchirurgischen Klinik der Universität München, der diese Arbeit ermöglichte.

Herrn PD Dr. C. Weinhold danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Mühe und der konstruktiven Kritik bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. C. Hammer vom Institut für Chirurgische Forschung der Universität München, der uns bei den Versuchen hilfreich zur Seite stand und uns sehr wertvolle Hinweise gab.

Nicht zuletzt sei an dieser Stelle meinem Bruder Bernhard für die große Geduld und Ausdauer beim Niederschreiben des Manuskriptes gedankt.

Lebenslauf

Name: Josef Bauer, geb. am 11.4.1958 in
Passau, led., röm. kath.

Mutter: Maria Bauer, geb. am 18.4.1922

Vater: Josef Bauer, geb. am 30.10.1913

Geschwister: Ludwig Bauer, geb. am 31.10.1947
Maria Bauer-Brunner, geb. am 4.2.1951
Bernhard Bauer, geb. am 29.9.1960

Schule: 1964 bis 1969 Volksschule Hauzenberg.
1969 bis 1978 Gymnasium Untergriesbach,
Abitur Juni 1978.

Zivildienst: Juli 1978 bis Oktober 1979 Zivildienst
im Plegestift Rottal in Griesbach.

Studium: Von Nov. 1980 bis Aug. 1982 Medizin-
studiumstudium an der Universität Regensburg
Physikum Aug. 1982
Nov. 1982 bis Okt. 1986 klinischer Abschnitt
an der Medizinischen Fakultät der Tech-
nischen Universität München.
Staatsexamen im Okt. 1986
Approbation Nov. 1986

Beruf: Seit 1.1.1987 Assistenzarzt an der chirurgischen
Abteilung des Stadtkrankenhauses Memmingen.

